Aus der Augenklinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin Universitätsklinikum Steglitz
Leiter: Prof. Dr. H. Witschel

VISUELL EVOZIERTE POTENTIALE — ENTWICKLUNG EINER SCHNELLEN UND SICHEREN UNTERSUCHUNGSMETHODE ALS VORAUSSETZUNG ZUR FRÜHERKENNUNG LEITUNGSVERZÖGERNDER PROZESSE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

ANDREAS WESKOTT

aus Kassel

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549620_0017

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der Augenklinik und Poliklinik der Freien Universität
Berlin Universitätsklinikum Steglitz
Leiter: Prof. Dr. H. Witschel

VISUELL EVOZIERTE POTENTIALE - ENTWICKLUNG EINER SCHNELLEN UND SICHEREN UNTERSUCHUNGSMETHODE ALS VORAUSETZUNG ZUR FRÜHERKENNUNG LEITUNGSVERZÖGERNDER PROZESSE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

ANDREAS WESKOTT

aus Kassel

1985

Referentin: Prof. Dr. B. Schmidt

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. G. Ulrich

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität

Promoviert am: 6. Juni 1985

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
1.1.	Geschichtliche Entwicklung der VEP	5
1.2.	Impulsleitung und elektrodiagnostische Konsequenzen bei demyelinisierenden Prozessen	6
1.3.	Physiologische und topographische Überlegungen	8
1.4.	Einfluß der Reizparameter	12
1.4.1.	Einfluß der Reizmuster	13
1.4.2.	Einfluß der Leuchtdichte	14
1.4.3.	Kontrasteinflüsse	15
1.5.	Der klinische Anwendungsbereich der VEP	17
1.5.1.	VEP in der Ophthalmologie	17
1.5.1.1.	Objektive Messung von Visus und Refraktion	17
1.5.1.2.	Amblyopie	19
1.5.1.2.1.	Die Amblyopie des Erwachsenen	20
1.5.1.2.2.	Die Amblyopie bei Kindern	21
1.5.1.3.	Ischämische Optikusneuritis	22
1.5.1.4.	Optikusatrophie	22
1.5.1.5.	Nachtblindheit, Retinitis pigmentosa	23
1.5.1.6.	Trübung der brechenden Medien	24
1.5.1.7.	Glaukom	24
1.5.1.8.	Funktionelle Sehstörungen	25
1.5.2.	Visuell evozierte Potentiale bei demyelinisierenden Prozessen	25
1.5.2.1.	Retrobulbärneuritis	26
1.5.2.2.	Encephalomyelitis disseminata	28
1.5.3.	VEP bei zentralen Sehstörungen	30
1.6.	Fragestellung	31

2.	METHODIK	33
2.1.	Anordnung	33
2.2.	Verfahrensweise	41
2.3.	Versuchspersonen	42
3.	RESULTATE (Ergebnisse, Auswertung und Vergleich mit anderen Autoren)	44
3.1.	Reproduzierbarkeit der VEP	44
3.2.	Versuch einer Feinauflösung der Latenzen durch Variation der Ortsfrequenz	47
3.2.1.	Die Sehweite beträgt 25 cm	47
3.2.2.	Die Sehweite beträgt 150 cm	47
3.2.3.	Die Sehweite beträgt 200 cm	48
3.3.	Versuch einer Feinauflösung der Latenzen durch Variation der mittleren Leuchtdichte mit Hilfe von Graufiltern	59
3.3.1.	Versuch einer Feinauflösung der Latenzen bei einem Sehabstand von 25 cm	59
3.3.2.	Versuch einer Feinauflösung der Latenzen bei einem Sehabstand von 150 cm	61
4.	ZUSAMMENFASSUNG	74
5.	LITERATUR	76

1. EINLEITUNG

1.1. Geschichtliche Entwicklung der VEP

Schon DUBOIS-REYMOND (1848 - 1884) und CATON (1875) hatten elektrische Aktionen des Gehirns beschrieben, die sie durch Versuche an Kaninchen und Affen nachweisen konnten. CATON wies die elektrische Spontanaktivität mit Hilfe eines Galvanometers nach. Er unterschied zwischen motorisch und sensorisch evozierten Antworten. BERGER (1929) konnte dann mit dem EEG endgültig die Existenz elektrischer Potentiale bestätigen. Die Registrierung evozierter Potentiale ermöglichte dann erstmals DAVIS 1939, obwohl schon RUTH CRUIKSHANK 1937 Veränderungen im α- Rhythmus des EEG beschrieb, die nach Ableitung okzipitaler Elektroden ermittelt werden konnten. Bis dahin war die Aussagekraft der registrierten Potentiale dadurch eingeschränkt, daß eine Mittelwertbestimmung nicht möglich war. Die von CRUIKSHANK registrierten Rhythmusveränderungen traten nach Stimulierung mit Lichtblitzen auf. Sie erkannte zwar eine Verkleinerung der Amplitude des α- Rhythmus, da aber eine Filterung der EEG-Grundaktivität nicht möglich war, konnten keine weiteren Beobachtungen vorgenommen werden. Nach der photographischen Mittelwertbestimmung durch DAWSON (1949) entstand 1959 der erste Digitalcomputer. Seitdem 1961 der CAT (Computer of Average Transients) eingeführt wurde, ist es möglich, die Impulsleitung der afferenten Leitungsbahnen des Zentralnervensystems mit beinahe physiologischen Reizen für alle Sinnesorgane zu untersuchen. So sind die Fortschritte der letzten 10 - 15 Jahre auf diesem Gebiet wohl eher als ein Verdienst elektrotechnischer Weiterentwicklung zu betrachten als auf fortgeschrittene neurophysiologische Denkanstöße zurückzuführen. Speziell die in diesem Zeitraum gewonnenen Erkenntnisse, verbunden mit technischen Weiterentwicklungen, die

eine wirtschaftlich rentable Nutzung der nötigen Apparaturen zuließ, haben der VEP-Methode (wie auch der SEP- und AEP-Methode) einen festen Platz unter den klinischen Diagnostika gesichert.

1.2. Impulsleitung und elektrodiagnostische Konsequenzen bei demyelinisierenden Prozessen

Die VEP-Methode besitzt gerade in diesem Bereich eine wichtige diagnostische Aussagekraft. Deshalb soll hier auf die pathologischen Veränderungen und die daraus resultierenden elektrodiagnostischen Konsequenzen eingegangen werden.

Die Destruktion der Markscheide erfährt normalerweise verschiedene Ausprägungsgrade. Von fokalen Prozessen bis zum Verschwinden des Myelins über ganze Internodien sind alle Varianten zu beobachten, fokale Herde überwiegen jedoch. Die Markscheiden des ZNS haben eine ganz andere Struktur als die des peripheren Nervensystems. Trotzdem konnten vergleichende Studien beweisen, daß die physiologischen Merkmale grundsätzlich ähnlich sind (RASMINSKY 1973). Eine ausgeprägte Demyelinisierung beider Leitungsbahnen führt zum Leitungsblock. Sind die morphologischen Veränderungen dagegen weniger stark ausgeprägt, so geben sie sich durch Amplitudenminderung und Latenzverzögerung zu erkennen. MC DONALD und SEARS (1970) untersuchten Nervenfasern mit fokalem Markscheidenschwund. Die Leitungsgeschwindigkeit war in histologisch nicht betroffenen Arealen normal. Beim Durchlaufen von Entmarkungsherden bei derselben Nervenfaser konnte jedoch eine Verlangsamung beobachtet werden. RASMINSKY und SEARS (1972) maßen an einigen hundert normalen und demyelinisierten Ratten die internodäre Leitungsgeschwindigkeit und stellten fest, daß die Impulsleitung, solange sie besteht, saltatorischer Art ist. SEARS (1979) konnte

jedoch an Ratten mit demyelinisierten Nervenfasern eine kontinuierliche Impulsleitung feststellen. Für diese Art der Impulsleitung sind Na^+-Kanäle unentbehrlich. Deshalb müssen die Axonmembranen im Anschluß an eine Demyelinisierung offenbar Strukturen ähnlicher Permeabilität generieren. Die internodale Überleitungszeit beträgt bei Ratten üblicherweise 20µs, an demyelinisierten Fasern konnten Zeiten von 600µs gemessen werden (RASMINSKY und SEARS 1972). Die Leitungsverzögerung wird von TASAKI (1955) mit einer verringerten Isolierung der internodalen Abschnitte erklärt. RASMINSKY (1978) hält eine verminderte Membranerregbarkeit im Bereich der Ranvierschen Knoten für ursächlich. Änderungen im Ionenmilieu scheinen die Impulsleitung ebenfalls zu beeinträchtigen (KUBA et al. 1983). MC DONALD (1977) fand an peripheren Nervenfasern bei Stimulierung mit 1000 Hz nur eine intermittierende Impulsübertragung von 410 Hz. Im gesunden Bereich folgte die Nervenfaser jedem Stimulus. Die Verlängerung der Refraktionsperiode wurde auch an zentralen Nervenfasern beobachtet (MC DONALD und SEARS 1970). Bei Frequenzen von 70 Hz, was physiologischen Werten entspricht, selbst noch bei einer Stimulierung mit einem Hz, konnten Übertragungsfehler beobachtet werden. Demnach sind entsprechend dem Ausmaß der Demyelinisierung Leitungsverzögerung, intermittierende Blockierung und totaler Leitungsblock möglich. Elektrodiagnostisch sind Latenzzunahme und Amplitudenreduktion zu verzeichnen, wobei letztere wegen der Verstärkereigenschaften der synaptischen Umschaltstationen nur beim funktionellen Ausfall eines großen Anteils der jeweiligen Leitungsbahn auftreten (STÖHR 1982). Das Ausmaß der pathologischen Veränderung wird nicht von einzelnen Nervenfasern, sondern von der Gesamtheit der Faserpopulation bestimmt. Die Latenzzunahme visuell evozierter Potentiale könnte zumindest teilweise auch darauf zurückzuführen sein, daß eine Verzögerung in der Generierung kortikaler Reizantworten entsteht. Diese Verzögerung wäre durch eine Streuung der afferenten Nervenimpulse bei ungleicher Leitungsverzögerung in verschiedenen Nervenfasern zu erklären. Eine andere Möglichkeit wäre ein selektiver, kom-

pletter Leitungsblock der dicken, schnelleren Leitungsfasern. Diese Erklärung scheint jedoch bei der akuten Optikusneuritis nach MC DONALD (1977) unwahrscheinlich. Auf die klinische Bedeutung der Impulsleitungsstörungen wird im Kapitel 1.5. näher eingegangen.

1.3. Physiologische und topographische Überlegungen

Die Blockierung des α -Rhythmus nach Photostimulation der Retina oder durch Elektrostimulation des N.opticus tritt so spät auf (230 ms $\pm$ 55), daß sie kaum die primäre Antwort auf den Lichtreiz darstellen kann, sondern wohl eher als Ausdruck der kortikalen Signalverarbeitung anzusehen ist. Die frühen visuellen Reizantworten des visuellen Kortex konnten erst mit verfeinerten Techniken ermittelt werden. MONNIER (1952) analysierte durch kombinierte Anwendung von EEG und ERG mit stroboskopischen Lichtreizen die zeitlichen Zusammenhänge der kortikalen Integrationsvorgänge und der elektrischen Antwort des visuellen Kortex. Die sogenannte b-Welle, die im okzipitalen EEG und ERG gleichermaßen zu erkennen war, wurde als primäre Antwort des visuellen Kortex interpretiert. Die b-Welle des ERG beginnt nach 30 ms. Demnach muß die retinokortikale Leitungszeit ca.5 ms betragen. KOOI und BAGHI (1964) fanden die erste positive Reizantwort schon nach 20 - 30 ms, CIGÁNEK (1969) fand sie bei 20 - 25 ms. Die leicht differierenden Latenzen können u.a. aufgrund der verschiedenen Versuchsbedingungen entstanden sein. Bei direkter kortikaler Ableitung an Katzen fand MONNIER bis zu 10 ms früher auftretende Latenzen als beim Menschen. Die retinokortikale Latenz lag bei 3 ms. Die kürzeren Sehbahnen der Katze bieten keine hinreichende Erklärung. Möglicherweise können früher auftretende Potentiale als die b-Welle durch Oberflächenelektroden nicht erfaßt werden.

RÉMOND (1968 und 1969), BOURNE (1971) und MICHAEL und HALLIDAY (1971) versuchten die Verteilung der einzelnen Komponenten der VEP durch unterschiedlich plazierte Elektroden zu bestimmen. Das Spannungsfeld der okzipitalen Reizantwort verändert sich entsprechend der Anteile des visuellen Feldes, die stimuliert werden. Vergleicht man z.B. die Reizantwort des oberen und unteren Gesichtsfeldes, so zeigt sich eine Polaritätsumkehr der P100-Komponente, wenn man die Referenzelektrode am Ohr fixiert. Weitere Unterschiede in der Verteilung und Polarität der Spannungsfelder konnten in der sagittalen und transokzipitalen Ebene gefunden werden. Nicht nur zwischen dem oberen und unteren Feld, sondern auch zwischen dem jeweils linken und rechten Halbfeld und den sie bildenden Oktanten wurden diese Eigenschaften beobachtet. Sie gelten für Musterumkehrstimulation und Onset-Verfahren und sind v.a. deswegen erstaunlich, weil die korrespondierenden Komponenten bei diesen Typen der Musterantwort entgegengesetzte Polarität aufweisen, selbst dann, wenn identische retinale Bereiche stimuliert werden. Bei Reizung des unteren visuellen Feldes imponiert im 100 ms-Bereich z.B. eine negative Welle bei Onset-Stimulation. Bei Musterumkehrstimulation hingegen ist im gleichen Latenzbereich eine positive Welle zu verzeichnen. Umgekehrtes Verhalten ist im oberen visuellen Feld zu beobachten.(HALLIDAY et al. 1977). Schon 1971 konnten Michael und Halliday nachweisen, daß die Referenzelektrode am Ohr nicht als indifferent zu betrachten ist. Sie beeinflußt das obere und untere visuelle Feld in unterschiedlicher Weise. Wird die Ohrelektrode mit einer Stirnelektrode vertauscht, so wird hiervon im wesentlichen nur das obere Feld beeinträchtigt. Hier verändert sich die Polarität und die Verteilung der Reizantwort. Die Autoren schlossen hieraus, daß die Reizantwort des oberen und unteren Feldes von zwei räumlich verschieden weit voneinander entfernten Generatoren erzeugt wird. Es ist zu vermuten, daß sowohl die Position als auch die Orientierung der Generatorareale wichtig sind.

Die Herkunft der verschiedenen Komponenten des VEP ist schon allein deswegen schwer zu beurteilen, weil die abgeleiteten

Potentiale Bestandteile verschiedener sich überlagernder kortikaler Areale beinhalten. So kann z.B. die Überlagerung von zwei polyphasischen Signalen, deren Latenzen sich mit der Stimulierungsart ändern, den Eindruck vermitteln, nur aus einer Komponente zu bestehen. Auf diese Weise können sich verschiedene Signale addieren, aber natürlich auch aufheben. Um diese Veränderungen interpretieren zu können, stellt man sich den visuellen Kortex wie eine Art dipolarer Fläche vor. Die geometrische, anatomische Struktur des visuellen Kortex läßt vermuten, daß sich die Aktivität des hypothetischen Dipols im Corpus striatum und seiner unmittelbaren Umgebung auf der Kopfhaut durch Gipfel gleicher Latenz, aber entgegengesetzter Polarität widerspiegelt, und zwar gemäß der Lageveränderung der visuellen Areale im Verhältnis zu den Elektroden. JEFFREYS' (1977) Untersuchungen mit einem 4-Felder Tachyskop ließen drei deutliche Komponenten erkennen, die bei Musterstimulation auftraten, ungefähr gleiche Latenzen aufwiesen und sich bei Veränderung der Elektrodenlage oder unterschiedlicher retinaler Stimulierung nicht wesentlich zu verändern schienen. Die Form und Polarität der Amplitudenverteilung war je nach retinaler Lage unterschiedlich. Die drei Hauptkomponenten wurden mit C1 75 ms, C2 100 ms und C3 150 ms bezeichnet. Die Amplituden von C1 - C3 der einzelnen Komponenten der verschiedenen Quadranten addieren sich. Dieses additive Verhalten zeigte sich auch für getrennte Sektoren und ringförmige Regionen innerhalb eines einzelnen Quadranten. JEFFREYS lokalisierte anhand des Dipolmodells die C1-Komponente im Corpus striatum (Area 17) und um die Fissura calcarina, C2 im extrastriären Bereich (Area 18 und/oder 19) und C3 ebenfalls im extrastriären Kortex, jedoch nicht in der gleichen Region wie C2. HALLIDAY (1970) vertritt die These, daß keine der drei Komponenten durch die Neuronen der Area 17 generiert wird. Er vermutet den Ursprung dieser Komponenten im extrastriatären Bereich, ohne sich jedoch auf Area 18 oder 19 festlegen zu wollen. BODIS-WOLLNER et al. (1977) konnten bei einem kortikal blinden Jungen, bei dem computertomographisch eine bilaterale Läsion der Areale 18

und 19 ohne Beteiligung der Area 17 nachgewiesen worden war, normale blitz- und musterevozierte Potentiale registrieren. DIENER und DICHGANS (1982a) leiteten bei einem Patienten mit lateralem Posteriorinfarkt und fast kompletter kortikaler Blindheit ein VEP ab. Beide Untersuchungen sprechen dafür, daß die primären Komponenten des VEP in der Area 17 entstehen.

Um die Abhängigkeit der VEP von mono- oder bipolarer Ableitung und die damit verbundene Formveränderung der einzelnen Komponenten auszuschalten, entwickelten LEHMANN und SKANDIES (1980) eine referenzfreie Ableitung durch gleichzeitige Ableitung über 47 Kanäle. Das okzipitale Feld wies die stärksten Potentiale auf. Bei Verlassen dieses Areals fielen die Potentiale ab. Die zwei größten Wellen lagen im Bereich von 100 und 140 ms und scheinen okzipitalen Ursprungs zu sein. BOURNE et al. (1971) lokalisierten Elektroden in konzentrierter Anordnung im okzipitalen Bereich und konnten bei bipolarer Ableitung blitzevozierter Potentiale eine kontinuierliche Rotation der Spannungswerte erkennen. Die entstandenen Spannungsdifferenzen wurden in dreidimensionaler Form graphisch ausgewertet. BOURNE führte seine Beobachtungen auf zwei Spannungsquellen im okzipitalen und frontalen Bereich zurück. Eine andere Interpretationsmöglichkeit der rotierenden Spannungsfelder wären zwei räumlich getrennte, pulsierende Quellen in der linken und rechten Hemisphäre, wie sie RÉMOND (1968) als Modell für den α-Rhythmus vorgeschlagen hatte. Ob die Spannungsphänomene aus aktiven oder passiven Spannungsausdehnungen resultieren, ist unklar. Die Rotation wäre durch eine rein passive Ausbreitung nicht zu erklären. Nach Tierversuchen zu urteilen stellt das VEP die Summe aus exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen größerer Neuronenverbände dar. Sie treten synchron nach genikulokortikalem und kortikalem Input auf. ALLISON et al. (1977) untersuchten zwei Versuchsgruppen mit blitzevozierten Potentialen. Die Untersuchung ermöglichte eine Aufteilung des VEP in 22 Komponenten. Hierbei stellt N20 die erste und N420 die letzte Komponente dar. Eine Reihe von Komponenten mit frühen und mittleren Latenzen waren in Augennähe am ausgeprä-

testen. Aufgrund ihrer Latenz, Kurvenform und Lokalisation wurde vermutet, daß N20, P50 und P65 jeweils der α-Welle, x-Welle und b-Welle des Elektroretinogramms entsprechen. Für P50 und P65 wurde durch Stimulation mit farbigen Lichtblitzen die Vermutung bestätigt (P50 zeigte bei rotem und P65 bei blauem Lichtreiz maximale Amplituden). Insgesamt sechs der 22 Komponenten wurden auf das ERG bezogen, P130 wurde ein myogener Ursprung zugesprochen, die restlichen Komponenten sind neurogen. Weitere Potentiale scheinen von periorbitalen Muskelgruppen zu stammen und neurogene Komponenten zu überlagern oder zu verzerren. ALLISON verglich die einzelnen Komponenten und die topographische Lage dieser VEP mit Potentialen, die durch stroboskopische Darbietung von Mustern und durch Musterumkehrstimulierung hervorgerufen worden waren. Die blitzevozierten Potentiale waren nahezu identisch. Die Musterumkehrstimulation erbrachte eine geringe Anzahl von Komponenten und läßt eine Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf diese Stimulierungsart nicht zu. Um festzustellen, ob die VEP bezüglich der beiden Hemisphären symmetrisch sind, untersuchten HARMONY et al.(1973) 139 Normalpersonen. Die an vier unterschiedlichen, sich zueinander symmetrisch verhaltenden Regionen abgeleiteten Potentiale zeigten fast identische Latenzen (in 85% weniger als 5 ms Differenz). Die Amplitudenunterschiede waren nicht größer als 40%. Bei Normalpersonen besteht keine Asymmetrie in der Reizantwort der beiden Hemisphären nach visueller Stimulierung.

1.4. Einfluß der Reizparameter

Die Reizantwort der VEP wird durch verschiedene Parameter bestimmt. Sie führen v.a. zu Veränderungen von Latenz und Amplitude, beeinflussen also die wichtigsten diagnostischen Kriterien. Um Fehlinterpretationen bei der Diagnosestellung zu vermeiden, müssen die durch die verschiedenen Parameter hervorgerufenen Veränderungen bekannt sein.

1.4.1. Einfluß der Reizmuster

Auf Musterreize reagieren die VEP besonders empfindlich. Die Anzahl und die Konturenschärfe der Kontrastgrenzen sind dabei von besonderer Bedeutung.

Schachbrettmuster: Die Amplitude der VEP wird durch die Kästchengröße bestimmt. HARTER (1970) und SOKOL (1976) evozierten mit Blitzen die größten Amplituden bei relativ kleinen Kästchen von 10 - 20'. (Die Kästchengröße wird normalerweise in Bogenminuten angegeben.) PARKER und SALZEN (1977a,b) fanden die maximale VEP-Amplitude bei 10 - 30'. Größere und kleinere Kästchen führten zu einer Amplitudenverkleinerung. Die Amplitude verhält sich also nicht linear zur Größe des Schachbrettmusters, sondern stellt zu ihr eine umgekehrte U-förmige Funktion dar. DIENER fand die maximale Amplitude bei 8 - 25' (1980), SPEKREIJSE et al. (1973) evozierten sie bei 15-20'. Bei einigen Probanden wächst die Amplitude mit zunehmender Kästchengröße, um dann schließlich abzufallen (SOKOL 1976). Diese Beobachtung wurde als "switchover" von kontrastspezifischen VEP mit kleinen Kästchen zu leuchtdichtespezifischen VEP bei großen Kästchen erklärt (s.a. JEFFREYS 1977). Dieses Phänomem scheint zwischen 20 und 30 Bogenminuten zu erfolgen. Der dominierende leuchtdichtespezifische Anteil der großen Kästchen konnte bei reduzierter Konturenschärfe (durch Vorsetzen von Linsen) demonstriert werden. Hierbei veränderte sich das VEP nicht. Bei kleinen Kästchen hingegen kommt es zu einer Amplitudenminderung. Deshalb ähneln unstrukturierte Blitzreize denen großer Kästchen (REGAN 1975). Die Variation der Amplitude wird durch die unterschiedliche Verteilung der rezeptiven Felder der Retina erklärt, die entsprechend der Kästchengröße in unterschiedlicher Weise stimuliert werden. Innerhalb der zentralen 3 Grad werden durch kleine Kästchen große VEP-Amplituden evoziert; werden sie außerhalb dieser Region angewandt (z.B. durch Ausblenden des zentralen Anteils), so sind die Amplituden klein. Diese Beobachtung wird v.a. auf die größere

Zäpfchendichte in der Zentralregion zurückgeführt. Die Amplitudenveränderung scheint aber auch von der Gesamtzahl der visuellen Kontraste beeinflußt zu werden (SPEKREIJSE et al. 1983, s.a. Kap.5). Die Latenz ändert sich bei Variation der Kästchengröße nach DIENER und DICHGANS (1982d) nicht.

Streifenmuster: Die räumliche Frequenz eines Streifenmusters entspricht dem Kehrwert der räumlichen Periode, die sich wiederum aus der Breite eines weißen und schwarzen Balkens zusammensetzt. Die Angaben erfolgen in Perioden/Sehwinkelgrad (cycles/degree). Für Streifenmuster gelten allgemein die gleichen Regeln wie für Schachbrettmuster. Die Größe der Amplitude ist von der räumlichen Frequenz und dem retinalen Ort der Stimulation abhängig. DIENER und DICHGANS (1982d) fanden maximale Amplituden bei 3-4 cycles/degree. PARKER und SALZEN (1977a) untersuchten die einzelnen VEP-Komponeneten und fanden für N1-P1 große Amplituden bei niedrigen Ortsfrequenzen ohne Abhängigkeit vom retinalen Ort der Stimulation. N2-P2 hingegen zeigten ihre größte Reizantwort in Abhängigkeit vom Stimulationsfeld. Diese Eigenschaft führen KULIKOWSKI und LEISMAN (1973) auf unterschiedliche funktionelle Systeme zurück (s.a.1.4.3.). CAMPBELL und KULIKOWSLI (1972) fanden bei Streifenmustern allgemein kleinere Amplituden als bei Schachbrettmustern und führten dies auf ihre physikalisch und physiologisch einfachere Reizform zurück. Sie konnten zeigen, daß auch die Kontrastempfindlichkeit eine Funktion der Ortsfrequenz ist.PARKER und SALZEN (1977b) sowie MOSKOWITZ und SOKOL (1983) fanden bei hohen räumlichen Frequenzen Latenzverzögerungen gegenüber niedrigen Ortsfrequenzen.

1.4.2. Einfluß der Leuchtdichte

Die Leuchtdichte wird in Candela pro Quadratmeter angegeben (cd/m^2) und gibt das Verhältnis zwischen der Lichtstärke und der Fläche der Lichtquelle an. Die von der Lichtquelle ausgestrahlte Lichtstärke befindet sich senkrecht zum Flächenelement. Wird die Leuchtdichte erhöht, so nehmen zumindest die

Amplituden der frühen Komponenten zu (McKAY und JEFFREYS 1973). Die Latenzen aller VEP-Komponenten sind eine monoton abnehmende Funktion der Leuchtdichte und streben einen asymtotischen Grenzwert an. Durch Herabsetzen der Leuchtdichte, z.B. mit Graufiltern (DIENER 1982d), wird die Latenz größer. Die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Peaks bleiben konstant (DeVOE et al. 1968). Eine Zunahme der Streuung der Latenzen ist zu beobachten. Die Amplituden nehmen ab, werden weniger komplex und erreichen im Bereich der Wahrnehmungsgrenze biphasischen Charakter (TEPAS und ARMINGTON 1962). Dies gilt sowohl für blitz- als auch für musterevozierte Potentiale. Die Amplitude ist bis an die Sättigungsgrenze eine lineare Funktion des Logarithmus der Lichtintensität, während die Latenz der Minima und Maxima mit dem Logarithmus der Lichtintensität abnimmt. Bei HALLIDAY et al. (1973b) liegen die Latenzverlängerungen zwischen 15 und 30 ms/log.-Einheit. Bleibt die Leuchtdichte konstant, so nehmen die Latenzen bei zunehmender exzentrischer retinaler Stimulation zu. Interaktionen werden vermieden, indem durch Ableitung im dunklen Raum eine konstante Hintergrundsleuchtdichte erzeugt wird (DIENER 1980). Die Lichtintensität, die benötigt wird, um ein VEP zu evozieren, verhält sich umgekehrt proportional zur Größe des stimulierten retinalen Areals (Lichtintensität × retinales Areal = C). Diese perfekte Gegenseitigkeit fanden DeVOE et al. (1968) jedoch nur bei Stimulation mit einem Gesichtswinkel $< 10'$. Die subjektiv wahrgenommene Helligkeit bleibt solange konstant, wie das Produkt aus Leuchtdichte und Stimulierungsdauer unverändert bleibt. Dasselbe gilt für blitzevozierte Potentiale, bei denen die Amplitude und die Latenz sich nicht verändern, solange die Leuchtdichte konstant bleibt (VAUGHAN 1966).

1.4.3. Kontrasteinflüsse

Mit Musterreizen ist es möglich, den Kontrast (=C) zu ändern, ohne die durchschnittliche Leuchtdichte dabei zu beeinträchtigen.

Die Standarddefinition lautet:

$$(L_{max} - L_{min}) / (L_{max} + L_{min}) = C$$

wobei L max die Leuchtdichte des hellen und L min die Leuchtdichte des dunklen Streifens bzw. Kästchens darstellt. Die Kontrastfunktion für die beiden Musterformen ist grundsätzlich gleich. Die Kontrastschwelle soll bei Streifenmustern jedoch etwas höher liegen (ADACHI-USAMI 1979). Der Kontrast wird hierbei sinusförmig verändert. KULIKOWSKI (1977) versuchte herauszufinden, ob zwischen der visuellen Kontrastschwelle, die psycho-physikalisch bestimmt wird, und derjenigen, die mit der VEP-Methode ermittelt wird, eine Korrelation besteht. Er konnte diese Korrelation nur bei den späten VEP-Komponenten finden. CANNONS Untersuchungen (1983) zeigten bei beiden Untersuchungsformen gleiche Resultate. Die VEP-Amplitude nimmt mit zunehmendem Kontrast an Größe zu. Bevor die maximale Amplitude erreicht ist, ist sie dem Logarithmus des Kontrastes proportional (CAMPBELL und MAFFEI 1970, WRIGHT und JOHNSTON 1982). Verwendet man hohe Leuchtdichten (1000cd/m^2),so kommt es schon bei geringeren Kontrasten (z.B 15%) zu einer Sättigung der Amplitude, die auch bei weiterer Kontrastzunahme nicht mehr größer wird (SPEKREIJSE et al.1973).GRONEBERG (1979)variierte bei seinen Untersuchungen mit einem Mustergenerator den Kontrast zwischen 2 und 100%. Dabei war das VEP im Bereich hoher Kontraste weitgehend konstant. Die Potentialgröße verminderte sich erst unterhalb eines Kontrastes von 10-20%. Liegt der Kontrast bei ca. 50%, so werden Leuchtdichten von 20-50cd/m^2 benötigt, um eine volle Sättigung zu erreichen. Die extrapolierte Null-Amplitude korreliert mit der psychophysischen Kontrastschwelle (CAMPBELL und KULIKOWSKI 1972). Das Blochsche Gesetz scheint auch hier zu gelten, denn die Kontrastschwelle nimmt proportional zur Reizdauer ab. Dies gilt allerdings nicht für eine Reizdauer von mehr als 50 ms (KULIKOWSKI 1977). Die normale Wahrnehmung der Kontrastmodulation eines Streifenmusters muß mit zwei neuralen Mechanismen in Zusammenhang gebracht werden (BODIS-WOLLNER et al.1977),von denen einer der Reizmusterkennung dient und der andere für die Bewegungserkennung verantwortlich

zu sein scheint. Dies beruht evtl. auf getrennten Kanälen des visuellen Systems. Auch psychophysisch sind Unterschiede für die Kontrastschwelle stationärer Reizmuster und der Bewegungswahrnehmung zu erkennen (ADACHI-USAMI 1979). Vielleicht ist die unterschiedliche Reaktionsweise auf x- und y-Neuronen zurückzuführen, wie sie im Tierversuch gesichert werden konnten.

1.5. Der klinische Anwendungsbereich der VEP

Als nicht invasives Diagnostikum kommen die VEP in den Fachgebieten Augenheilkunde und Neurologie zur Anwendung. In diesem Kapitel werden die Krankheitsbilder dargestellt, die mit Hilfe der VEP diagnostisch weiter abgesichert oder erkannt werden können.

1.5.1. VEP in der Ophthalmologie

1.5.1.1. Objektive Messung von Visus und Refraktion

Die klassischen objektiven Refraktionsmessungen (Retinoskopie und Refraktometer) sind in ihrer Aussagekraft weniger präzise als die subjektiven Untersuchungsmethoden, obgleich sie sich meist nur durch eine halbe Dioptrie unterscheiden. Die Refraktion ist nur dann präzise, wenn sie psychophysisch bestimmt wird (MILLODOT 1977). Objektive Techniken sind bei Simulanten, Kleinkindern, mental Geschädigten und Taubstummen unentbehrlich. Die VEP sind von denselben rezeptiven Prozessen abhängig wie die visuelle Wahrnehmung, deshalb ist sie den o.g. Methoden als objektive Messung von Visus und Refraktion überlegen. Bei der Retinoskopie hingegen wird vermutet, daß das Licht nicht von den Photorezeptoren, sondern von einem anderen Stratum der Retina reflektiert wird (GLICKSTEIN und MILLODOT 1970).

Ein weiterer Vorteil der VEP liegt darin, daß hierbei die gesamte Sehbahn miteinbezogen wird. Ein normales VEP bescheinigt ein intaktes visuelles System. Retinoskopie und Refraktometer treffen nur eine Aussage über die Akkomodationsfähigkeit des Auges. Blindheit, verursacht durch Läsionen entlang der Sehbahnen oder im Bereich des visuellen Kortex, kann bei Menschen, die zu einer verbalen Äußerung nicht fähig sind, nicht erkannt werden. Die Amplitude der musterevozierten Potentiale ist gegenüber optischer Verschleierung sehr empfindlich. Dieser Effekt kann mit verschiedenen Versuchslinsen zur Refraktionsbestimmung ausgenutzt werden. Eine systematische Refraktionsmessung wurde dadurch ermöglicht und zur klinischen Anwendung gebracht (SPEKREIJSE 1966, COBB et al. 1967 und HARTER und WHITE 1968). Durch Linsen wechselnder Brechkraft wird die Amplitude der VEP entsprechend verändert. Bei der Linse, die den optischen Fehler optimal korrigiert, ist die größte VEP-Amplitude abzuleiten. Eine Linse mit 1 Dioptrie führt zu einer durchschnittlichen Amplitudenverringerung von 25 - 30%. HUBER et al. (1972) konnten durch Steady-state-Stimulation eine in der Klinik wichtige Zeitersparnis erreichen. REGAN (1977) verkürzte mit Hilfe der Fourier-Analyse die Untersuchungszeit noch weiter. Der Visus kann prinzipiell durch zwei Verfahren ermittelt werden. Durch Variation der Ortsfrequenz über einen weiten Bereich kann man die räumliche Frequenz mit der größten Amplitude ermitteln, zum anderen kann die Frequenz des VEP so lange erhöht werden, bis kein Potential mehr zu evozieren ist. HARTER und WHITE (1970) verfeinerten die erste Methode, indem sie Linsen unterschiedlicher Dioptrien einsetzten. In der Klinik wird der Grenzbereich des optischen Auflösungsvermögens durch kleinste Muster bestimmt. Dabei reicht es grundsätzlich aus, jene VEP zu bestimmen, die bei kleinstmöglicher Mustergröße noch einen deutlichen Unterschied zu VEP zeigen, die ohne Muster evoziert wurden. Um diese Verfahrenstechnik jedoch anwenden zu können, müssen Normwerte erstellt werden. Aus heutiger Sicht ist die Indikation zur objektiven Visusmessung mit der VEP-Methode nur dann gegeben, wenn auch nach skiaskopischer Refraktionskorrektur und klaren

brechenden Medien weiterhin eine beträchtliche Visusminderung beklagt wird (DIENER/DICHGANS 1982e). Das von TYLER et al 1979 entwickelte Verfahren mit Steady-state-Stimulation bei 24 Hz könnte der erste Schritt zur klinischen Anwendung sein. Auch bei der Refraktionsmessung ist bis heute die VEP-Methode durch apparativen und zeitlichen Aufwand den anderen objektiven Bestimmungsmethoden als klinische Untersuchungsmethode unterlegen.

Auch der Astigmatismus wurde mit visuell evozierten Potentialen von einigen Autoren bestimmt. McCORMACK und MARG (1973) benutzten zur Messung ein Muster, daß sie in den verschiedenen Winkelgraden rotieren ließen. Dabei wurde eine Zu- oder Abnahme des VEP beobachtet. REGAN (1977) ließ seine Patienten durch einen schmalen Spalt auf ein Schachbrettmuster schauen. Mit der Fourier-Analyse bei Steady-state-Stimulation konnte er so die Achsenlage des Astigmatismus bestimmen. Die Frage der klinischen Anwendungsmöglichkeit dieser Methoden bleibt bislang noch offen.

1.5.1.2. Amblyopie

Aufgrund der großen sozialen Bedeutung dieses Krankheitsbildes sind die Früherkennung und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen ein zentrales Thema der Ophthalmologie. Hier sind die VEP wichtig, weil sie die ihr zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen zu erkennen helfen und eine objektive Möglichkeit zur Erkennung der Amblyopie im Kindesalter darstellen. Grundsätzlich werden hierbei blitz- und musterevozierte Potentiale untersucht. Dies hat jedoch zu widersprüchlichen Aussagen geführt, die wohl darauf zurückzuführen sind, daß v.a. strukturierte visuelle Reize die funktionelle Reifung des visuellen Systems zur räumlichen Diskrimination fördern. Deshalb wird hier nur die letztgenannte Methode abgehandelt. Die räumliche Größe der Reizelemente ruft am amblyopen Auge eine andere Funktion als am gesunden Auge hervor.

1.5.1.2.1. Die Amblyopie des Erwachsenen

SOKOL (1977) untersuchte einen 62-jährigen Patienten mit rechtsseitiger Amblyopie. Die Stimulation erfolgte durch ein Schachbrettmuster mit Reizfeldgrößen von 12°, 6° und 3°. Das gesunde Auge zeigte bei allen drei Versuchen bei Größe der einzelnen Kästchen von jeweils 15' die größte Amplitude. Diese Beobachtung deckt sich mit der von HARTER und WHITE (1970) und ARMINGTON et al.(1971).Das amblyope Auge zeigte bei 3° gleiche Ergebnisse, bei 12° lag die größte Amplitude jedoch bei 60', bei 6° im 30'-Bereich. Die maximale Amplitude des amblyopen Auges war bei 6° und 12° jeweils größer als die des gesunden Auges. Wurden bei 3° die Kästchengrößen variiert, so wurden die Amplituden beider Augen hiervon nicht beeinträchtigt. Die Zunahme der VEP-Amplitude des gesunden Auges bei 12° und 6° scheint darauf hinzuweisen, daß die Perifovea dieses Auges mehr zur Amplitudengröße beiträgt als dies am gesunden Auge der Fall ist. Diese Vermutung wird durch einen Versuch bestätigt, bei dem in einem Reizfeld von 12° der 3°-Bereich ausgeblendet wird. In diesem Fall trägt das amblyope Auge mehr zum VEP bei als das gesunde Auge. Der gleiche Effekt wird bei einem Reizfeld von 6° erzeugt. Nach dem gleichen Prinzip wurden die Region außerhalb der zentralen 6° am amblyopen Auge mit großen Kästchen stimuliert, dabei nahmen die Signale ab. Demnach ist die Region außerhalb der zentralen 6° am gesunden und am amblyopen Auge weitgehend ähnlich. Die elektrischen Signale des amblyopen Auges erhalten ihren größten Anteil von der retinalen Region außerhalb der zentralen 3°, aber innerhalb der sie umgebenden Region von 6°. Dies entspricht einem inneren retinalen Durchmesser von 1-5° und einem äußeren von 3°. SOKOL konnte außerdem nachweisen, daß am gesunden Auge bei einer Reizfeldgröße von 3°, 6° und 12° mit zunehmender Kästchengröße durchweg eine Phasenverschiebung zu verzeichnen war, die am amblyopen Auge ausblieb. Hierdurch wird klar, daß die Amplitude nicht allein für die Sehschärfe des amblyopen Auges verantwortlich ist. Da das Auflösungsvermögen des emmetropen und des amblyopen Auges unterschiedlich ist, erscheint es einleuchtend, daß bei

kleinen Kästchengrößen (10 - 20') besser zwischen gesundem und krankem Auge unterschieden werden kann. SPEKREIJSE et al. (1973) vermuten, daß die VEP, die bei kleinen Kästchen generiert werden, überwiegend durch den Einfluß des räumlichen Kontrastes, solche von großen Kästchen aber eher ausschließlich durch Leuchtdichteänderung bedingt sind.

LAWWILL (1978) hält es für möglich, daß die rezeptiven Felder bei amblyopen Augen durch eine Störung der lateralen Inhibition vergrößert sind. Die Aussagen bezüglich der Latenzen sind widersprüchlich. Die meisten Autoren konnten keine pathologischen Veränderungen feststellen. Verwendet man jedoch zu kleine Kästchen oder zu hochfrequente Streifenmuster, so kann dies zu scheinbaren Latenzverzögerungen führen. In diesem Fall ist nämlich die Amplitude des VEP so stark reduziert, daß die P2-Komponente leicht für die P1-Komponente gehalten werden kann (DIENER und DICHGANS 1982c).

1.5.1.2.2. Die Amblyopie bei Kindern

Da Kinder ungeduldig und wenig kooperativ sind, sind Apparate mit Remote-Control zu empfehlen. Wie schon erwähnt, ist bei einem emmetropen Auge die größte VEP-Amplitude bei einer Kästchengröße von 10 -20' zu erwarten. Die Amplitude verändert sich, sobald die Kästchen vergrößert oder verkleinert werden. Deshalb könnte man bei Personen mit verminderter Sehschärfe, selbst nach optischer Korrektur, entweder eine verminderte Amplitude im o.g. Bereich erwarten oder ein Maximum bei einer anderen Kästchengröße vermuten. SOKOLS Untersuchungen (1977) an drei Kindern (10,9,6 Jahre) mit Schielamblyopie und einem Visus von 1,0 am gesunden Auge zeigten folgende Gemeinsamkeiten: Alle Kinder litten an einem Mikrostrabismus, zeigten beim Crowding eine bessere Sehschärfe und waren schielschwachsichtig. Ihr Reihenoptotypenvisus lag zwischen 0,1 und 0,5, die maximale VEP-Amplitude lag bei Kästchengrößen von 30'.Somit ergibt sich eine Korrelation zwischen den Reihenoptotypen und der Funktion VEP-Amplitude zu Kästchengröße in der durch Schielen verursach-

ten Amblyopie. Diese Erkenntnis könnte dazu beitragen, die Sehschärfe nonverbaler Patienten zu bestimmen. Auch hier zeigte sich, daß der Anteil der Perifovea des amblyopen Auges am Zustandekommen des VEP stärker beteiligt ist, als dies beim gesunden Auge der Fall ist. Die Zunahme der Sehschärfe beim Crowding könnte darauf zurückzuführen sein, daß die Patienten jeden Buchstaben in einer Weise betrachten, die der Stimulierung durch ein kleines Reizfeld sehr ähnlich ist. Zur klinischen Anwendung müssen Normwerte erarbeitet werden, die von Patienten mit Amblyopie stammen und solchen, die eine verminderte Sehschärfe aufgrund pathologischer Veränderungen der Makula verzeichnen.

1.5.1.3. Ischämische Optikusneuritis

Die Differenzierung zwischen einer ischämischen Optikusneuritis und einer Retrobulbärneuritis kann durch die VEP-Methode nur schwer getroffen werden. Eine deutliche Latenzverzögerung bei ischämischer Optikusneuritis stellte WILSON (1978) bei vier von 15 Patienten fest, bei 13 Patienten waren die Amplituden am betroffenen Auge stark reduziert. Bei Patienten mit Retrobulbärneuritis (s.u.) waren die Latenzen immer verlängert. HARDINGS et al. (1978) untersuchten Patienten mit z.T. beidseitiger ischämischer Optikusneuritis, die im allgemeinen deutlich reduzierte und verzögerte Potentiale an einem bzw. beiden Augen zeigten. Viele VEP zeigten eine triphasische Reizantwort im 100 ms-Bereich. Diejenigen Patienten, die eine verzögerte oder triphasische Reizantwort nach Blitzreizen aufwiesen, litten an einer Arteriitis temporalis. In allen Fällen war auch das ERG pathologisch.

1.5.1.4. Optikusatrophie

HARDINGS et al. (1978) unterschieden in ihren Studien, die sie mit blitzevozierten Potentialen durchführten, zwischen der dominanten erblichen, progredient fortschreitenden Optikusatrophie und der erblichen Leberschen Optikusatrophie. Dabei zeigte die progredient fortschreitende Form ähnliche triphasische

Potentiale, wie sie zuvor schon bei der ischämischen Optikusneuritis zu beobachten waren. Die größere negative Antwort und die offenbar verzögerte positive Reaktion konnte auch beim Leberschen Typ verzeichnet werden. BRONNER et al. (1976) fanden sowohl beim Leberschen Typ als auch bei Optikusatrophien anderer Genese deutlich reduzierte Amplituden sowie Latenzverzögerungen der VEP.DIENER/DICHGANS(1982b) untersuchten 28 Patienten und fanden bei 73% der untersuchten Augen pathologische Latenzen. Die Verlängerung der VEP-Latenz lag durchschnittlich bei 16 - 18 ms. Die Amplituden waren nicht nur im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant erniedrigt, sondern bei der Steady-state-Stimulation auch gegenüber Patienten mit Multipler Sklerose.DORFMAN et al. (1977) fanden zu Beginn der Erkrankung Verlängerungen der Latenzen und eine Aufsplitterung des Potentials in zweigipflige, positive Spitzen, die der Amplitudenverkleinerung vorausgehen. Bei den Familienangehörigen der Patienten mit Leberscher Optikusatrophie konnte der Erbträger nicht festgestellt werden, die VEP-Latenzen waren hier im Normbereich.

1.5.1.5. Nachtblindheit, Retinitis pigmentosa

Am dunkel adaptierten Auge werden nur die von den Retinastäbchen evozierten Potentiale abgeleitet (ADAMS et al. 1969). Reduziert man die Intensität des Lichtreizes sehr rasch bis in den skotopischen Bereich des Stäbchensehens, so ist zunächst kein Potential evozierbar. Das photopische System wird dabei nicht mehr stimuliert. Durch schwache Lichtreize kann nach einigen Minuten durch Dunkeladaptation ein schwaches Potential registriert werden, wobei die skotopischen Lichtreize subjektiv kaum wahrzunehmen sind. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht es, Nachtblindheit zu objektivieren. (Dies kann auch mit dem ERG geschehen.) Das photopische VEP ist bei Patienten mit Nachtblindheit, wie übrigens auch bei Patienten mit Retinitis pigmentosa, normal. Unter skotopischen Bedingungen ist jedoch nach einiger Zeit kein Potential mehr zu evozieren. Bei Patienten mit makulärer Degeneration lassen sich umgekehrt unter skotopischen Bedingungen VEP ableiten, was

im photopischen Bereich nicht möglich ist. FUJIMURA et al. (1975) konnten nachweisen, daß bei Patienten mit Retinopathia pigmentosa mit Hilfe höherer Reizstärken in bestimmten Abschnitten ihres Krankheitsverlaufes unter Dunkeladaptation VEP zu ermitteln waren, die im ERG nicht nachzuweisen waren. Somit ist es möglich, durch den Einsatz dieser Methode den Krankheitsverlauf der Retinopathia pigmentosa zu verfolgen.

1.5.1.6. Trübung der brechenden Medien

Mit den üblichen diagnostischen Möglichkeiten ist es ausgesprochen schwierig, die Intaktheit von Retina und Optikus bei Korneaerkrankungen, Glaskörperblutung oder Katarakt festzustellen, was vor einem geplanten operativen Eingriff zur Restitution der Brechkraft ja besonders wichtig ist. Die Aussagekraft blitzevozierter Reize sind unbrauchbar. ARDEN und SHEOREY(1977) erzeugten mittels Laserinferometer räumlich strukturierte Reize direkt auf die Retina. Bei 15 Patienten mit Katarakt ließen sich so in 10 Fällen deutliche VEP ableiten, in vier Fällen waren die Amplituden am kranken Auge verkleinert, nur bei einem Patienten erbrachte auch diese Methode kein Ergebnis. Das Ergebnis der vier Patienten mit verminderten Potentialen ist eher zweideutig, weil retinale oder kortikale Defekte natürlich nicht auszuschließen sind. Des weiteren wurden sechs Patienten mit Glaskörperblutung (jeweils war eine Retinopathia diabetica Ursache des Leidens) und drei Patienten mit Hornhautflecken untersucht. Obwohl die visuelle Wahrnehmung dieser Patienten auf ein Minimum reduziert war, konnten mit dem Laserinferometer deutliche, wenn auch reduzierte Potentiale evoziert werden. Die Ergebnisse der Untersuchung ermöglichen eine annähernde Voraussage über den postoperativen Visus.

1.5.1.7. Glaukom

Es ist bekannt, daß eine Erhöhung des intraokulären Augendruckes Störungen im Gesichtsfeld hervorruft, die bestimmten Läsionen im Bereich der Sehbahnen ähnlich sind. Oft wurde das

Verhältnis zwischen ERG und intraokulärer Druckerhöhung analysiert. Dabei zeigte sich bei stufenweiser Druckerhöhung eine Amplitudenabnahme. Das ERG ist jedoch nicht in der Lage, die Funktion der Ganglienzellen und ihrer Dendriten wiederzugeben. Der initiale Teil des N.optikus spielt beim Glaukom eine wichtige Rolle. Deshalb ist es von besonderer Bedeutung, die Veränderungen in der Reizantwort der Sehbahnen direkt zu untersuchen, was mit Hilfe der VEP-Methode möglich ist. Hier entsprechen die Befunde im wesentlichen den Erwartungen bei reduziertem Visus. Im Vordergrund stehen Amplitudenminderungen. BARTL (1978) konnte reduzierte VEP-Amplituden auch bei normalem Visus ermitteln, wenn große Ringskotome nahe an die Fovea reichen. Er untersuchte auch die funktionelle Pathologie der optischen Afferenz beim Glaukom. Vergleichende Studien an gesunden und druckregulierten Glaukomaugen ergaben eine spätere Amplitudenreduzierung am gesunden Auge als am erkrankten Auge bei experimenteller Druckerhöhung. Dies wurde auf eine besondere Druckempfindlichkeit des prälaminaren Sehnervenabschnittes der Glaukomaugen zurückgeführt. Bei Glaukompatienten konnte im akuten Stadium durch medikamentöse Drucksenkung ein Amplitudenanstieg verzeichnet werden. Die experimentell gewonnenen Daten ermöglichen die Bestimmung der individuellen Drucktoleranz der Optikuspapille, was sich in der Diagnostik und im posttherapeutischen Verlauf als nützlich erweisen könnte.

1.5.1.8. Funktionelle Sehstörungen

Die Bedeutung visuell evozierter Potentiale zur Objektivierung funktioneller Sehstörungen, die Erfassung von Simulation und Hysterie und ihre Verwendung bei der Erstellung von Gutachten kann aus dem oben Gesagten entnommen werden.

1.5.2. Visuell evozierte Potentiale bei demyelinisierenden Prozessen

Die diagnostische Wichtigkeit dieser Methode ist gerade bei der monosynaptischen Retrobulbärneuritis und der Multiplen

Sklerose den rein klinisch-ophthalmologischen Untersuchungsmethoden, wie sie die Perimetrie und Farbsinnprüfung, aber auch die Sehschärfenbestimmung und der Aspekt der Papille darstellen, weit überlegen. Speziell dann, wenn die Beschwerden nur unsymptomatisch und subjektiv sind. Damit stellt der Nachweis oder Ausschluß von Entmarkungsvorgängen im afferenten optischen System für den Kliniker das Hauptindikationsgebiet zur Verwendung der VEP dar. Das wichtigste Kriterium für die Demyelinisierung ist hier nicht die Amplitude, sondern die Latenzverlängerung. Musterevozierte Potentiale sind blitzevozierten Stimuli überlegen, weil sie erstens bei Normalpersonen konstantere Kurven und Latenzen aufweisen und somit der Vergleich mit einer Kontrollgruppe objektiver ist und zweitens die Empfindlichkeit gegenüber Schädigungen im afferenten optischen System größer ist (HALLIDAY et al. 1972).

1.5.2.1. Retrobulbärneuritis

Schon bei blitzevozierten Potentialen wurden Amplitudenveränderungen festgestellt, die aber keine Aussage über die Art der Optikusschädigung zuließen (Entmarkung, Ödem, Kompression oder Gefäßverletzung). HALLIDAY et al. (1972) wiesen als erste mit der Musterumkehrstimulation eine Latenzverzögerung bei Retrobulbärneuritis nach und ermöglichten die klinische Anwendung dieser Methode. Sie untersuchten 19 Patienten mit akuter oder abgelaufener einseitiger Sehnervenentzündung und errechneten bei 18 Patienten eine mittlere Latenzzeit von 155.1 $\pm$ 20.0 ms von P1 am betroffenen Auge, beim 19. Patienten konnten keine Potentiale evoziert werden. Die Latenzen der gesunden Augen waren vergleichbar mit denen einer Kontrollstudie von 17 Gesunden und lag bei 121.1 $\pm$ 5.9 ms. Blitzevozierte Potentiale ergaben bei den gleichen Patienten keine auffallend pathologischen Latenzen. Die diagnostische Treffsicherheit dieser Methode liegt nach HALLIDAY bei 90%. Verlaufskontrollen ergaben eine Korrelation von Visus und Amplitude, die Latenzen sind hiervon nicht betroffen. Im akuten Stadium lassen sich oft keine Potentiale ableiten. Der Genesungsprozeß wurde

bei 53 Patienten verfolgt. Nach der Akutphase wurden Potentiale mit geringer Amplitude und o.g. Latenzzeit nachgewiesen. Die Amplitude vergrößerte sich mit zunehmender Visusbesserung, die Latenzzeit hingegen normalisierte sich nach Ablauf der Retrobulbärneuritis nicht mehr. In einigen Fällen konnten die Latenzverzögerungen noch nach 15 Jahren nachgewiesen werden. Diese scheinbare Anormalität wäre zu erklären, wenn das Ausmaß der Verzögerung von stabilen anatomischen Merkmalen, wie z.B. der Länge der demyelinisierten Fasern, abhängig wäre, während die allmählich wieder zunehmende Amplitude die Restitution der Reizleitung anfänglich blockierter Nervenfasern widerspiegeln würde (HALLIDAY et al. 1977). In der Initialphase entspricht dies zweifellos dem abklingenden Ödem, später dann könnte die Wiederherstellung der Nervenfasern durch die Entwicklung einer abnorm dünnen Myelinschicht eine Rolle spielen (McDONALD 1974). Die normalen Latenzen bei einem kleinen Teil der Patienten nach durchgemachter Retrobulbärneuritis könnten durchaus die minimalen Verzögerungen, verbunden mit ungewöhnlich kurzen Plaques, darstellen. COOK und ARDEN (1977) vertreten die Hypothese, daß die Demyelinisierung die Leitgeschwindigkeit der Axone vermindert, indem sie die saltatorische Leitung in den Knoten der Plaques beeinträchtigt. Obwohl nur sehr große Plaques Verzögerungen der Latenzen in der festgestellten Größenordnung verursachen können, gäbe es zusätzliche Möglichkeiten: Es könnten viele demyelinisierte Herde vorliegen oder ein Herd könnte retrograd degenerative Veränderungen hervorrufen. Andererseits könnten die Verzögerungen im VEP ein kortikales Phänomen sein und eine veränderte kortikale Aktivität aufzeigen, die durch einen veränderten sensorischen Input verursacht worden ist. Neuere Untersuchungen stimmen mit HALLIDAY insofern überein, als die bei seinen Untersuchungen beobachtete Konstanz oder sogar zunehmende Latenz in diesen Studien nicht nachzuweisen war. So fanden MATTHEWS et al. (1977) eine Zunahme der Latenzen bei erneuten Schüben der Retrobulbärneuritis, aber auch Verkürzungen im Remissionsstadium, während HALLIDAY v.a. nach Rückbildung eines Zentralskotoms nur eine Amplitudenzunahme beschrieb. Die Beobachtun-

gen von MATTHEWS et al. werden von DIENER (1980) bestätigt. Die von ihm untersuchten 46 Patienten wurden über 1,5 Monate beobachtet. Bei der Hälfte der Kranken blieben Amplitude und Latenz unverändert, bei einem Drittel kam es zu einer Verkürzung der Latenzen, bei den übrigen verlängerte sich die Latenz. Veränderungen fand DIENER nahezu ausschließlich bei Patienten während und nach einer akuten Retrobulbärneuritis. Die Korrelation zwischen Visus und Amplitude, nicht aber zwischen Visus und Latenz, wurde bestätigt.

1.5.2.2. Encephalomyelitis disseminata

Die Diagnosestellung erweist sich bei dieser Krankheit in einigen Fällen als schwierig, besonders dann, wenn multiple Läsionen fehlen, die vorliegenden Symptome aber differentialdiagnostisch auf dieses Krankheitsbild hinweisen. Liegen z.B. ausschließlich spinale Symptome vor, so kann durch Ableiten visuell evozierter Potentiale ein klinisch stummer supraspinaler Herd in den meisten Fällen nachgewiesen werden und die zum Ausschluß einer spinalen Raumforderung sonst notwendige Myelographie entfallen (Differentialdiagnose Multiple Sklerose / Progressive Spastische Paralyse). Warum bei Patienten mit MS die optischen Nervenfasern überall mit Plaques befallen sind, ist unbekannt. Jedenfalls sind diese pathologischen Veränderungen nicht nur auf jene Patienten beschränkt, die eine Optikusneuritis erlitten haben. So sind bei Patienten mit aufgehellten Papillen nicht regelmäßig in der Anamnese Sehstörungen aufgetreten. Die empfindlichste Nachweismethode degenerativer Prozesse des N.optikus sind wieder musterevozierte Potentiale. HALLIDAY et al. (1973a) fanden bei 73 Patienten mit MS-Verdacht verzögerte Latenzen. Berücksichtigt man, daß sehr wahrscheinlich nicht alle Patienten tatsächlich an MS erkrankt waren, so wird die diagnostische Trefferquote wahrscheinlich noch höher sein. In vielen Fällen waren die Latenzen an beiden Augen verzögert. Als verlängerte Latenzen wurden nur diejenigen angesehen, die um mehr als das Zweieinhalbfache von der Standardabweichung (=SD) normaler Probanden abwichen. Die maximale Latenzzeitverlängerung von 100 ms entspricht in etwa der Pilot-

studie bei akuter Optikusneuritis, die mittlere Verzögerung (43.3 ms, SD ± 20.1 ms) ist nur um 8,3 ms länger. HALLIDAY kommt anhand seiner Studie zu dem Ergebnis, daß ungefähr 96% aller Patienten mit MS pathologisch verlängerte Latenzen aufweisen. Bei Patienten ohne Anhaltspunkte für eine durchlaufene Optikusneuritis in der Vorgeschichte liegen die Werte bei 93%. Die Verwendung der P1-Komponente als diagnostisches Kriterium wird von einigen Autoren noch durch die interokuläre Latenzdifferenz ergänzt. Die Amplitude (absolut oder der Amplitudenquotient) hilft in der Diagnostik nicht weiter, die Variabilität ist bei demyelinisierenden Erkrankungen zu groß (s.o.). DIENER/DICHGANS(1982c)verglichen die Studien von 28 Autoren. Insgesamt wurden 2496 Patienten untersucht. Die Häufigkeit pathologischer VEP-Befunde ergab 68,6%. Bei Patienten mit sicherer MS wurde eine Trefferquote von 85,3% errechnet, bei Patienten mit wahrscheinlicher MS lag sie bei 61,2% und bei Patienten mit möglicher MS waren noch 39,2% der VEP pathologisch. Bei Patienten mit klinischer oder anamnestisch gesicherter Retrobulbärneuritis konnten in 96% pathologische VEP abgeleitet werden. MS-Patienten ohne Retrobulbärneuritis hatten in 46,6% der Fälle pathologische Latenzen. DIENER konnte mit Hilfe fovealer Reizung bei eigenen Untersuchungen die Trefferquote um 10% erhöhen. Die zusätzliche Verwendung fovealer Stimuli erbrachte allein genommen seltener pathologische Befunde. Transiente und Steady-state-Stimulation wiesen dieselbe Trefferquote auf. Eine weitere Bewertung der interokulären Latenzdifferenz erhöhte die Trefferquote noch einmal um 7,2%. Andere Autoren erweiterten die Anzahl der Meßparameter, um die Sensitivität weiter zu erhöhen. Je komplizierter und aufwendiger die Untersuchungsmethode jedoch aufgebaut ist, um so anfälliger und empfindlicher wird sie gegenüber Fehlern bei der Auswertung, die Spezifität der Untersuchungsmethode nimmt ab. So konnten bei Verwendung von drei Parametern (Latenz P1, interokuläre Latenzdifferenz und Amplitudenquotient) von DIENER/DICHGANS zwar eine Sensitivität von 81% bei MS erreicht werden, die Spezifität fiel jedoch mit 46% gering aus.Wurde nur P1 berücksichtigt,so fiel die Sensitivität zwar auf 68%, die

Spezifität lag jedoch bei 73%. Da also über die Reizparameter bislang keine Einigkeit herrscht, müssen in der Klinik die einzelnen Normwerte selbst erstellt werden. Dabei sollte auf jeden Fall eine Einteilung in verschiedene Altersgruppen erfolgen. Die von KJAER (1980) vorgeschlagene zusätzliche geschlechtsgetrennte Auswertung ist bisher umstritten. Das Reizfeld sollte groß sein, um auch bei Patienten mit gestörter Fixation (z.B. Spontannystagmus) eine ausreichende retinale Reizung zu ermöglichen. Um auch Patienten mit vermindertem Visus untersuchen zu können, muß die Kästchengröße entsprechend groß sein.

1.5.3. VEP bei zentralen Sehstörungen

Die klinische Relevanz der VEP-Methode in diesem Bereich kann unterschiedlich beurteilt werden. Grundsätzlich können bei Gesichtsfelddefekten, Stereopsis, Tumoren, die Sehnerv und Chiasma betreffen, und bei kortikaler Blindheit pathologische Veränderungen beobachtet werden. Die Aufwendigkeit dieser Methode wäre nur dann gerechtfertigt, wenn sie den herkömmlichen Diagnostika (z.B. Perimetrie und Computertomographie) in ihrer Genauigkeit überlegen wäre und damit zu wertvollen Erkenntnissen in der Klinik beitragen könnte. Im ganzen sind aber die üblichen Untersuchungsmethoden sicherlich diagnostisch ergiebiger. Die Methode hat z.Z. noch experimentellen Charakter, kann aber zu einem besseren Verständnis neuroanatomischer und pathophysiologischer Zusammenhänge beitragen, so z.B. bei kortikaler Blindheit oder Albinismus (siehe CAROLL et al. 1980). Die Untersuchungen bei Gesichtsfelddefekten dienen bislang nur topographisch-physiologischen Analysen und sind in ihren Aussagen recht widersprüchlich (vgl. z.B. HALLIDAY et al. 1976 und HOLDER 1977). Einige Überlegungen werden im Kapitel 1.4. erwähnt. Eine Ausnahme stellt vielleicht der Nachweis des Binokularsehens bei Kindern auch unter sechs Monaten dar. Die psychophysische Methode ist nur beim Erwachsenen aussagekräftig. AMIGO et al. (1978) untersuchten Steady-state-VEP bei Streifenmusterreiz. Bei binokularer Stimulation war bei Kin-

dern und Erwachsenen die Amplitude im Durchschnitt um 75% größer als bei monokularer Stimulation. Kinder, bei denen beim Stereosehen ein Defekt angenommen wurde, wiesen bei binokularer Stimulierung die gleichen Amplituden auf wie bei monokularem Reiz.

1.6. Fragestellung

Wie bekannt können experimentell erarbeitete Normwerte unterschiedlicher Studien nicht als Maßstab für eigene Untersuchungen herangezogen werden. Als Grundlage dieser Arbeit mußten deshalb für unser neu erstelltes Labor anhand eines möglichst einfachen standardisierten Verfahrens zu allererst eigene Normwerte erarbeitet werden.

Darüber hinaus sollen die registrierten Potentiale auf ihre Reproduzierbarkeit hin überprüft werden, denn nur schnell registrierbare Latenzfunktionen kommen für die klinische Anwendung in Frage. Aufgabe dieser Untersuchung ist es also auch festzustellen, ob eine Einzelmessung eine zuverlässige Aussage über die Latenzfunktion einer Versuchsperson zuläßt oder aber die visuell evozierten Potentiale so großen individuellen Schwankungen unterliegen, daß eine einmalige Messung keine zuverlässige Aussage ermöglicht. Deshalb sollen unter absolut identischen Versuchsbedingungen über einen längeren Zeitraum (ca. ein halbes Jahr) an einer oder mehreren Personen VEP abgeleitet werden.

Das eigentliche Ziel der Arbeit besteht jedoch darin, eine effektive, schnelle und zuverlässige Untersuchungsmethode zu erarbeiten, die eine reproduzierbare Latenzfunktion für leitungsverzögernde Prozesse (bei demyelinisierenden Prozessen) zur Darstellung bringt. Diese Zielvorstellung soll durch zwei Verfahren erreicht werden:

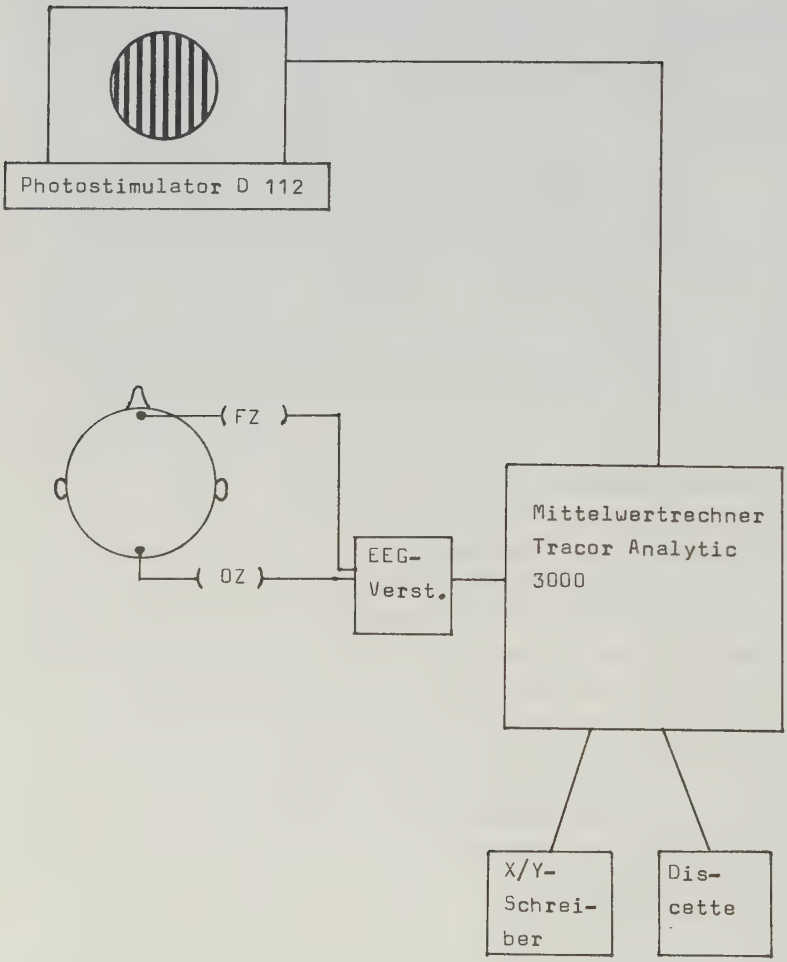
In einem ersten Versuchskomplex soll mit Rechteckgittern im Bereich niedriger Ortsfrequenzen (siehe Tabelle 1 - 3 in Kap. 2.1.) ohne Filter eine Feinauflösung der Latenzen erreicht werden. Niedrige Ortsfrequenzen werden deswegen gewählt, weil ab fünf cycles/degree die Augenoptik einen zu großen Einfluß auf die Meßwerte ausübt, was auf jeden Fall vermieden werden soll. Niedrige Ortsfrequenzen sind in ihrer physiologischen Aussage weitaus kräftiger.

In einem weiteren Versuchskomplex soll bei niedriger, konstanter Ortsfrequenz eine Leuchtdichtefilterung durch Variation der mittleren Leuchtdichte (siehe Tabelle 4 in Kap. 2.1.) vorgenommen werden, um so eine schnell registrierbare Latenzfunktion zu erarbeiten. Wird das Ziel der Arbeit durch beide Verfahren ermöglicht, so soll die effektivere Methode herausgearbeitet werden.

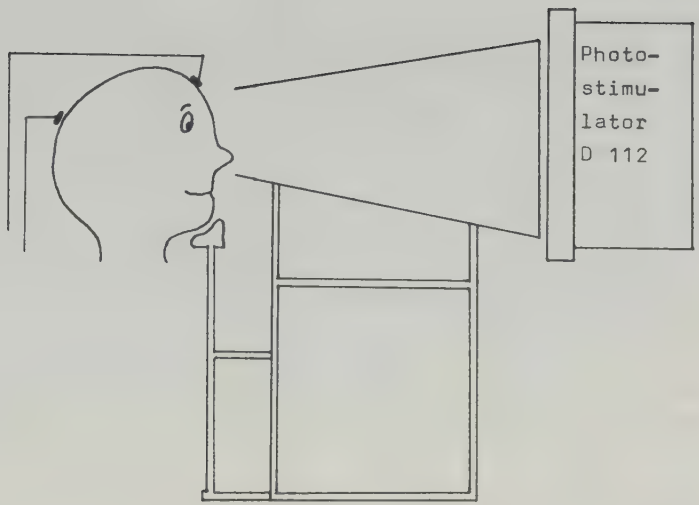
2. METHODIK

2.1. Anordnung

Unsere Anordnung zur Registrierung einer Latenzzeitcharakteristik ist in Figur 1 dargestellt (siehe S.34). Die Versuchsperson sitzt in einem bequemen Sessel. Kopf- und Armlehnen sollen die myogenen Artefakte so gering wie möglich halten. Der Versuchsraum ist abgedunkelt. Auf diese Weise wird eine konstante Hintergrundsleuchtdichte erzeugt, Interaktionen können vermieden werden. Die Sehweite ist in den von uns durchgeführten Versuchsreihen unterschiedlich. Sie beträgt bei den Versuchen 3.2.1. und 3.3.1. 25 cm, bei den Versuchen 3.2.2. und 3.3.2. 150 cm und bei Versuch 3.2.3. 200 cm. Um im ersten Versuch die Sehweite exakt einhalten zu können, bedienen wir uns einer Apparatur, auf die die Versuchsperson ihr Kinn bequem aufstützen kann. Die Höhe der Kinnstütze kann individuell verstellt werden. Die Stirn lehnt die Versuchsperson gegen eine gepolsterte, halbrunde Metallplatte. Dadurch wird eine Neigung des Kopfes nach vorn oder hinten vermieden, was den Sehabstand verändern würde. Die Apparatur ist durch eine Art rechteckigen Trichter eingefaßt, an dessen Ende sich unmittelbar der Display befindet (s.Fig.2, S.35). Der Display ist mit Opalglas ausgeleuchtet. Er hat eine Breite von 23.5 (=Sehwinkelgrad) und eine Höhe von 21.5 . Da das Hauptkriterium unserer Arbeit die Latenzzeitcharakteristik darstellt, wurde von uns die monopolare Ableitungsform gewählt. Hierbei wird die algebraische Spannungsdifferenz zwischen zwei Elektroden, einer aktiven (=Ableitungselektrode) und einer inaktiven (=Referenzelektrode) bestimmt. Die Ableitungselektrode wird über einem neural aktiven Areal plaziert, während die Referenzelektrode über einem neural inaktiven Bezirk fixiert wird. In unserer Versuchsreihe beschränken wir uns auf eine Elektrode, die auf der Sagittalebene, ca. 3 cm oberhalb des Inions plaziert wird. Diese Anordnung verhindert eine gegenseitige Beeinträchtigung der Elektroden



Figur 1: Anordnung zur Registrierung der visuell evozierten Potentiale. (OZ) = Ableitungselektrode, (FZ) = Referenzelektrode. Der Abstand Photostimulator-Versuchsperson beträgt bei Versuch 3.2.1. und 3.3.1. 25 cm, bei Versuch 3.2.2. und 3.3.2. 150 cm und bei Versuch 3.2.3. 200 cm.



Figur 2: Apparatur für die genaue Einhaltung der Sehweite bei Versuch 1. Die Kinnstütze ist in ihrer Höhe individuell verstellbar. Der Proband lehnt die Stirn an eine halbrunde, gepolsterte Metallplatte. So wird eine Neigung des Kopfes nach vorn oder hinten vermieden, was ebenfalls zu einer Änderung der Sehweite führen würde.

(siehe auch 1.3.). Die Referenzelektrode lokalisierten wir in Stirnmitte in Höhe der Augenbrauen. Wir entschlossen uns für diese Lokalisation, da HALLIDAY et al. (1977) die Nachteile des Ohres und des Mastoids als Referenzort nachweisen konnten und deshalb der Stirnelektrode den Vorzug gaben. (Bei unseren ersten Probemessungen wurde die Ableitungselektrode zweifach aufgefächert, jede Elektrode ca. 2 cm von der Sagittalebene entfernt. Da sich hierbei bei unseren Probanden jedoch keine nennenswerten Differenzen zwischen den getrennt vorgenommenen Ableitungen ergaben, vereinfachten wir unser Verfahren wie oben beschrieben.) Die verwendeten Elektroden sind Metallplattenelektroden mit einem Durchmesser von 18,5 mm. Ihr Widerstand wird vor und zwischen den einzelnen Sitzungen mit einem EEG-Elektrodenprüfer kontrolliert. Die beiden Elektroden OZ und FZ werden an einen EEG-Verstärker angeschlossen. Seine Masse wurde anfangs

zusätzlich mit dem Ohrläppchen verbunden. Dies zeigte im Verlauf unseres Programms jedoch keine bessere Darstellung der VEP, weshalb wir diese Technik nur zu Anfang unserer Versuche verwendeten. Die analogen EEG-Daten laufen nun über einen Mittelwertrechner (Modell Tracor Analytic 3000). Die gemittelten Ergebnisse werden auf dem Display des Averagers wiedergegeben und können anschließend auf einem X/Y-Schreiber aufgezeichnet werden. Zusätzlich ist eine Speicherung auf Discetten möglich. Bei unseren Versuchen bedienten wir uns der Musterumkehrstimulation mit Streifenmustern. Wir benutzten deshalb einen uns von der Technischen Universität Berlin zur Verfügung gestellten Diaprojektor als Lichtreizgerät (Typ D 112 der Fa.Digi - timer, Welweyn Garden City, GB). Diese Stimulierungsmethode wurde erstmals von HALLIDAY et al. 1972 angewandt. Mit dem Diaprojektor ist ein Spiegelgalvanisator verbunden, auf den Streifenmuster projiziert werden. Ein Funktionsgenerator sorgt für die Drehung des Spiegels. Dadurch werden die Streifenmuster auf dem Projektionsschirm um eine Konturenbreite verschoben (Kontrastumkehr). Nach entsprechenden Versuchen haben wir für die oszillierende Bewegung des Spiegels eine Frequenz von 1,5 Hz gewählt. Die Leuchtdichte bleibt aufgrund unserer Methode konstant (siehe 1.4.2.). Da die Kontrastumkehr mit einer Frequenz von eineinhalb Hz erfolgt, erreichen die Streifen nach 1,33 Sekunden wieder ihre Ausgangsstellung (siehe Figur 3).

Figur 3: Prinzip der Musterumkehrstimulation

Aufgrund der hohen Geschwindigkeit der Spiegelbewegung nimmt die Versuchsperson den Displaywechsel als Zeitsprung wahr. Die Streifenmuster werden photographisch hergestellt und als 50 mm × 50 mm Diapositive (Bildformat 24 mm × 36 mm) in den Projektor eingeschoben. Die maximale Lichtstärke ist durch die Projektorlampe gegeben (hier Quarzjodidlampe, 50 W, 12 V). Die Vor- und Nachteile dieses Lichtreizgerätes werden von ARDEN et al. (1977) genannt. Der Averager wird durch den Photostimulator D 112 gesteuert. Die durch den Stimulus evozierten Potentiale werden über einen genau festgelegten Zeitraum (sweep time) aufgezeichnet und summiert. Wir entschieden uns in unseren Versuchsreihen für eine sweep time von 300 ms, um uns auf die rein exogenen Komponenten zu konzentrieren. (DONCHIN et al. (1978) konnten nachweisen, daß die exogenen Komponenten, d.h. diejenigen, die einen direkten, physikalisch meßbaren Stimulusbezug aufwiesen, in den frühen VEP-Komponenten dargestellt werden.)

Die Registrierung der Signale erfolgt nach jeder abgeschlossenen Musterumkehr, also nach 1,33 Sekunden. Dies geschieht durch die Zuordnung eines Triggersignals, das in den Mittelwertrechner gegeben wird und so die Verarbeitung der EEG-Daten über den genannten Zeitabschnitt ermöglicht. Am Ende eines jeden Zeitintervalls wird die Amplitude des eingegebenen Signals über einen AD-Konverter (=Analog-to-Digital Converter) gemustert. Der Konverter generiert einen numerischen Wert, der proportional zur Amplitude des Signals während des Zeitintervalls ist. Der AD-Konverter unseres Mittelwertrechners ist ein 10 bit Konverter. Auf diese Weise wird das EEG-Signal bei einer Input-Sensitivität von 20 V mit einer Genauigkeit von 40/1024 oder 0,04 V digitalisiert.

Der Mittelwertrechner ist in der Lage, Artefakte, wie sie z.B. durch Augenlidbewegungen entstehen, aufgrund der meist größeren Amplituden zu erkennen und zu eliminieren. Artefakte, die kleiner als die normale EEG-Hintergrundaktivität sind, können nicht eliminiert werden. Alle von uns durchgeführten Untersu-

chungen wurden mit eingeschaltetem Artefaktfilter vorgenommen.

Grundsätzlich sind musterevozierte Potentiale spezifisch für den visuellen Kortex. Sie korrelieren gut mit dem psychophysischen Einzelzellbefund, d.h. sie können für detaillierte Analysen genutzt werden (ARDEN et al. 1977). Wir haben uns für Rechteckgitter als periodische Konturstimuli entschieden, weil sie, besser als Schachbrettmuster, sowohl zur Untersuchung von Stimuluskontrast und Stimuluskontur, als auch zur Untersuchung der Stimulusorientierung geeignet sind. Außerdem lassen sich diese Reizmuster ohne allzu großen technischen Aufwand relativ leicht und präzise herstellen. Um ein zu rasches Ausbleichen der Muster, also eine Kontrastminderung, zu vermeiden, werden die Diapositive lichtgeschützt aufbewahrt. Der Leuchtdichtekontrast beträgt einheitlich bei allen verwendeten Diapositiven 97% (laut Definition: Lmax - Lmin/Lmax + Lmin = C. Dabei wird C in Prozent angegeben.) Die Ortsfrequenzen liegen zwischen 0.05 cycles/degree und 2.50 cycles/degree. Da wir bei unseren drei Versuchen den Abstand zum Projektionsschirm variierten, ergaben sich für identische Diapositive verschiedene Ortsfrequenzen. Bei niedrigen Ortsfrequenzen ist die visuelle Verarbeitung der Konturstimuli weitgehend ungestört durch die optischen Eigenschaften des Augenkörpers (BLUM 1980). Er konnte nachweisen, daß der Einfluß der Augenoptik auf die visuelle Informationsverarbeitung mit der Ortsfrequenz der Stimuli stark zunimmt. Deshalb sind gerade die niedrigen und mittleren Ortsfrequenzen (1-5 cycles/degree) interessant. FIORENTINI und MAFFEI (1973) haben in diesem Bereich Abweichungen von bisherigen MTF-Messungen (Modulations-Transfer-Function) nachweisen können und daraus wichtige Folgerungen für die Konturwahrnehmung unter skotopischen Beobachtungsbedingungen gezogen.

Die bei unseren Versuchen verwendeten Reizmuster und die sich aus den verschiedenen Sehweiten ergebenden Ortsfrequenzen und Sehwinkelgrade sind den Tabellen 1-3 zu entnehmen. Die Größen "Balkenbreite" und "Ortsfrequenz" beziehen sich dabei auf die auf den Display projizierten Streifenmuster und nicht auf die

Diapositive. Die "Zyklusbreite" entspricht der Breite eines schwarzen und eines weißen Balkens.

Tabelle 1: Streifenmuster G2 - G12, Sehweite 25 cm

Gitter-Nr.	Balkenbreite (in mm)	Zyklusbreite (in Sehwinkelg.)	Ortsfrequenz (cycles/degree)
2	44	19.4	0.05
8	11	5.0	0.2
12	7	3.2	0.31

Tabelle 2: Streifenmuster G2 - G12, Sehweite 150 cm

Gitter-Nr.	Balkenbreite (in mm)	Zyklusbreite (in Sehwinkelg.)	Ortsfrequenz (cycles/degree)
2	44	3.36	0.30
4	22	1.68	0.60
6	15	1.15	0.87
8	11	0.84	1.19
10	9	0.69	1.45
12	7	0.54	1.87

Tabelle 3: Streifenmuster G2 - G12, Sehweite 200 cm

Gitter-Nr.	Balkenbreite (in mm)	Zyklusbreite (in Sehwinkelg.)	Ortsfrequenz (cycles/degree)
2	44	2.52	0.4
4	22	1.26	0.8
6	15	0.86	1.16
8	11	0.64	1.56
10	9	0.52	1.92
12	7	0.40	2.50

Wie schon in der Fragestellung erwähnt, wollten wir die Latenzzeit-Charakteristika nicht nur bei unterschiedlichen Ortsfrequenzen untersuchen, sondern ihre Veränderung durch Vorsetzen verschiedener Graufilter ermitteln. Die von uns benutzten Graufilter werden unmittelbar in den Strahlengang der Projektionslampe, direkt vor das jeweilige Diapositiv geschoben. Von sechs uns zur Verfügung stehenden Filtern wählten wir nach verschiedenen Messungen vier Filter für unsere Versuchsreihe aus. In Tabelle 4 sind die Kontraste und Leuchtdichten der Graufilter aus der Versuchsreihe 3.3. aufgelistet.

Tabelle 4: Kontrast und Leuchtdichten der Graufilter aus der Versuchsreihe 3.3.

Filter-Nr.	Kontrast (in %)	Lmax	Lmin	$\bar{L}$
1	82	15.24	1.49	8.40
2	81	3.36	0.34	1.82
3	82	1.80	0.17	0.98
4	81	0.46	0.12	0.28

Lmax = maximale Leuchtdichte, Lmin = minimale Leuchtdichte,
$\bar{L}$ = mittlere Leuchtdichte
Die Werte sind jeweils in cd/m^2 angegeben.

2.2. Verfahrensweise

Die Anzahl der zu registrierenden VEP ist vor einer Sitzung nicht genau festgelegt. Unter Sitzung verstehen wir einen kontinuierlichen Zeitraum, in dem an einer Versuchsperson visuell evozierte Potentiale abgeleitet werden. Die Anzahl der VEP wird von der Konzentration und Kooperation der Versuchspersonen bestimmt. Sind deutliche Potentiale abzuleiten, so kann eine Sitzung bis zu einer Stunde dauern. Die maximale Versuchsdauer wurde auf diesen Zeitraum begrenzt. In der Regel war sie nach 20 bis 30 Minuten beendet.

In den einzelnen Sitzungen wird folgendermaßen verfahren: Die Versuchsperson sitzt im Sessel, der im vorgegebenen Abstand zum Lichtreizgerät steht. Vor Anlegen der Elektroden, die mit Hilfe eines Gummibandes am Kopf unter leichtem Druck fixiert werden, werden die Stirn und die Region oberhalb des Inions mit Alkohol entfettet. Danach wird der Widerstand der Elektroden überprüft und der Raum abgedunkelt. Die Sitzung beginnt mit einer Helladaptation von zwei Minuten auf den uniform beleuchteten Display. Danach wird das Diapositiv in den Projektor geschoben. Hierbei ist darauf zu achten, daß das Streifenmuster vertikal auf dem Display abgebildet wird, da sonst der Oblique-Effekt zum Tragen kommt (WICKLER und LONG 1978). Die Versuchsperson fixiert nun einen Punkt, der genau in der Mitte des Displays angebracht ist. Dieser Fixationspunkt hat einen Sehwinkelgrad von 0,3 × 0,3 . Für 60 sweeps werden die VEP auf dem Oszillographen aufgezeichnet. Ergeben sich klare, deutliche Kurven, so wird das VEP anschließend auf dem X/Y-Schreiber

ausgedruckt und auf einer Discette gespeichert. Treten Artefakte auf, so unterbricht der Mittelwertrechner automatisch die Aufzeichnung. Dadurch verlängert sich die Sitzung. Deshalb wird bei mehrmaligem Auftreten dieser Störungen die Sitzung vertagt, denn auch längere Pausen erbrachten erfahrungsgemäß bei anschließender Wiederholung keine besseren Resultate. Die Messungen mit einem Gitter dauern bei 60 Stimuli und 1.5 Hz ca. 1.3 Minuten. Wir reduzierten die sweeps nach unseren ersten Probemessungen auf 60 sweeps. Zu Anfang hatten wir unsere Messungen mit 100 Stimuli durchgeführt. Obwohl wir auch hier gute Resultate erzielen konnten, wird jedoch die Konzentration der Versuchsperson über einen längeren Zeitraum beansprucht,als es zur Erhebung guter Resultate nötig ist. Allgemein kann festgehalten werden, daß die Reizantwort nicht konstant bleibt. Die Aufmerksamkeit der Probanden läßt nach, und damit nehmen die Amplituden ab, was die Identifizierung der einzelnen Komponenten erschwert. Leider verfügten wir zum Zeitraum unserer Versuche noch nicht über einen schallgedämpften Raum in unserer Klinik. Der Geräuschpegel konnte jedoch auf ein Minimum reduziert werden, indem wir unsere Sitzungen erst abends oder am Wochenende vornahmen.

2.3. Versuchspersonen

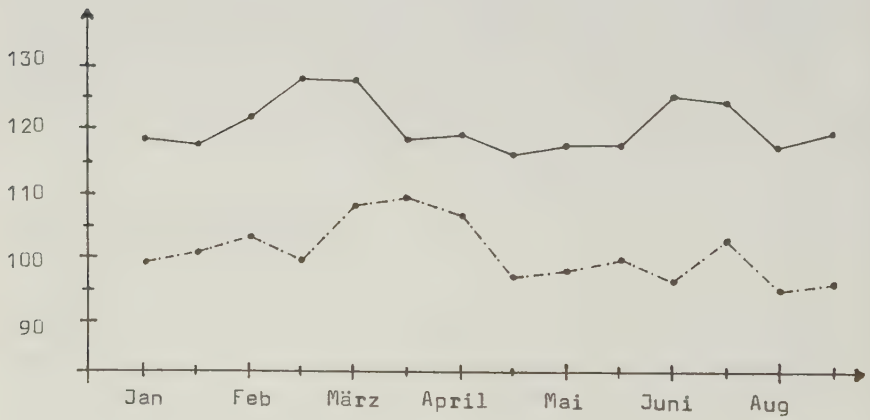
Bei der Wahl unserer Probanden ging es uns weniger darum, an möglichst vielen Individuen visuell evozierte Potentiale abzuleiten, sondern unser Interesse bestand darin, an wenigen kooperativen Personen möglichst viele Messungen vornehmen zu können. Besonders beim ersten Versuch sollten laut Fragestellung die Messungen über einen langen Zeitraum vorgenommen werden, um eine Aussage über die Reproduzierbarkeit der VEP treffen zu können (siehe 3.1.). Bei insgesamt neun Probanden wurden Messungen durchgeführt, deren Resultate in dieser Arbeit wiedergegeben werden. Dabei handelt es sich um fünf männliche

und vier weibliche Probanden. Die Altersverteilung war folgendermaßen: Die männlichen Versuchspersonen waren 13, 24, 27, 28 und 34 Jahre alt. Die weiblichen Versuchspersonen waren im Alter von 23, 29, 37 und 52 Jahren. Bei keinem Probanden waren ophthalmologische oder neurologische Erkrankungen bekannt. Der Visus war bei allen Personen ohne Korrektur ≥ 1.0. Drei Probanden hatten schon mehrmals an Untersuchungen mit der VEP-Methode teilgenommen. Mehrere Personen, die sich für die Versuchsreihe zur Verfügung gestellt hatten, konnten nicht zur Erhebung unserer Ergebnisse herangezogen werden, da die Probemessungen keine deutlichen oder aber inkonstante Potentiale aufzeigten.

3. R E S U L T A T E (Ergebnisse und Auswertung, Vergleich mit anderen Autoren)

3.1. Reproduzierbarkeit der VEP

Um dem ersten Punkt der Fragestellung gerecht zu werden, wurden bei zwei Probanden in den ersten sieben Monaten unserer Versuchsreihe in vierzehntägigen Abständen, unabhängig vom Stand der gerade laufenden Versuchsreihe, Messungen bei einem Sehabstand von 25 cm durchgeführt. Hierbei bedienten wir uns der schon in der Methodik beschriebenen Apparatur zur genauen Einhaltung der Sehweite. Die Ortsfrequenz wird mit 0.20 cycles/degree (Gitter 8) konstant gehalten. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in der Figur 4 dargestellt.



Figur 4: Die Latenzen der VEP sind auf der Ordinate in ms angegeben. Auf der Abszisse sind die Monate aufgetragen, in denen die Messungen erfolgten. (Im Juli fanden keine Messungen statt.) Proband 1 (———), Proband 2 (-·-·-·-)

Tabelle 5: Mittelwert, Standardabweichung und Varianz der P 100-Komponente bei Messungen Januar bis August 1981

	Mittelwert	Standardabweichung	Varianz
1	101.59	4.45	19.79
2	121.30	4.10	16.78

Die von einigen Autoren immer wieder vorgenommene Zerlegung der VEP in einzelne Komponenten (z.B. CIGANEK 1961, KOOI und BAGHI 1964 u.a.) konnten wir bei unseren Messungen nicht nachvollziehen. Diese Beobachtung machten auch BLUM et al. (1982) auf der Basis von MEG Messungen. Natürlich sind außer der P 100-Komponente andere positive und negative Wellen zu beobachten, die sich auch teilweise bei den von uns durchgeführten Messungen wiederfinden. Eine Interpretation in bezug auf eine klinische Anwendung lassen sie jedoch nicht zu, da diese Komponenten in ihrer Erscheinung sehr unterschiedlich sind, was Latenz, Form und Amplitude anbelangt. Ihre Auswertung dürfte daher mehr von akademischem Interesse sein.

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist, ist die sogenannte P 100-Komponente der beiden Versuchspersonen von sehr unterschiedlicher Latenz. Sie liegt bei Proband 1 im 100 ms - Bereich, bei Proband 2 liegt der Mittelwert bei 120 msec. Diese Beobachtung deckt sich mit der der meisten Autoren und zeigt deutlich die individuellen Unterschiede in der Leitungsgeschwindigkeit der Neuronen. Die VEP-Methode soll es ermöglichen, anhand der Latenzzeit leitungsverzögernde Prozesse zu erkennen. Unsere Langzeitstudie zeigt, daß dies nur dann möglich ist, wenn bei der Auswertung eine relativ große Toleranzbreite eingeräumt wird. Erwähnenswert ist die Beobachtung, daß bei beiden Probanden im Verlauf unserer Versuchsreihe wiederholt keine auswertbaren VEP registriert werden

konnten. Die Kurven waren in diesem Fall sehr zackig, die P 100-Komponente konnte nur identifiziert werden, weil ihre Latenz durch vorausgegangene Messungen bereits mehr oder weniger bekannt war. In diesem Fall klagten die Probanden über Konzentrationsschwierigkeiten. Entweder waren diese auf übermäßigen Alkoholgenuß am Vorabend, zu wenig Schlaf oder auf allgemeines Unwohlsein zurückzuführen. Ähnliche Beobachtungen machten BAUMGARTNER und EPSTEIN (1983), die bei einem Drittel ihrer Probanden Veränderungen der VEP feststellten, die bei der Registrierung bewußt die Wahrnehmung des Reizmusters zu verhindern suchten (durch Träumen, Meditieren usw.). Es muß also bei der Registrierung visuell evozierter Potentiale immer darauf geachtet werden, daß die Patienten über die Wichtigkeit ihrer Kooperation aufgeklärt werden. Andernfalls sind die Untersuchungsergebnisse nicht zu verwerten.

Die mittlere Latenzdifferenz der P 100-Komponente der beiden Probanden, die sich der Langzeitstudie unterzogen, bewegt sich in einem Bereich, der trotz der relativ großen Latenzdifferenz die Fragestellung nach der Reproduzierbarkeit der visuell evozierten Potentiale positiv beantwortet. Nach unserer Untersuchung reicht eine einmalige Ableitung aus, um eine zuverlässige Aussage über die Leitungsgeschwindigkeit einer Person treffen zu können. (Voraussetzung ist natürlich, daß die Potentiale gut zu identifizieren sind und die Registrierung im gleichen Labor vorgenommen wird.) Unsere Vermutung, daß nur die P 100-Komponente für eine Verlaufsuntersuchung geeignet ist, wird bestätigt.

3.2. Versuch einer Feinauflösung der Latenzen durch Variation der Ortsfrequenz

3.2.1. Die Sehweite beträgt 25 cm

Der Versuchsaufbau ist in 2.1. und Fig.2(S.35) erklärt.Mit jedem Streifenmuster werden 16 Messungen durchgeführt. Die Probanden sind 24, 27, 37 und 52 Jahre alt. Die Ortsfrequenzen der Gitter 2, 8, und 12 sind der Tabelle 1 (S.39) zu entnehmen.

Wir entschieden uns bei allen Versuchsreihen für diese niedrigen Ortsfrequenzen, weil hier der Einfluß der Augenoptik sehr gering ist (vgl. auch BLUM 1980). Die Kästchen rechts neben Figur 5 (S.51) geben Auskunft über den Mittelwert von P 100, die Standardabweichung (SD) und die Varianz (V) der 16 Messungen. Die Amplitudenlänge wurde in der Graphik nicht berücksichtigt, da sie als Parameter in unserer Untersuchung nicht berücksichtigt wurde.

Wie man anhand der Mittelwerte von P 100 neben den abgebildeten VEP und der Tabelle 6 (S.52) sehen kann, findet in dem Bereich der von uns gewählten Ortsfrequenzen kein Anstieg der Latenzen statt. Vielmehr ist eine geringe, jedoch kontinuierliche Abnahme der Latenzen mit zunehmender Ortsfrequenz zu beobachten. Hierauf soll am Ende von 3.2. näher eingegangen werden. In Figur 6 (S.52) sind die Ergebnisse dieser Versuchsreihe graphisch wiedergegeben.

3.2.2. Die Sehweite beträgt 150 cm

Da wir das von uns gesetzte Ziel der Feinauflösung der Latenzen im Bereich der Ortsfrequenzen des vorangegangenen Versuches nicht erreichen konnten, verlängerten wir den Sehabstand auf 150 cm und erhielten mit den uns zur Verfügung stehenden Rechteckgittern die der Tabelle 2 (S.39) zu entnehmenden Ortsfrequenzen. Die Messungen wurden an sechs Probanden

vorgenommen (13,23,24,27,29 und 37 Jahre). Mit jedem Streifenmuster werden sechzehn auswertbare VEP registriert. Auch hier sind, wie bei den anderen Versuchsreihen, stellvertretend für alle sechs Probanden nur die Potentiale von einer Versuchsperson abgebildet (siehe Figur 7, S.53). Die Resultate der übrigen Personen können den Tabellen 7a-c (S.54) entnommen werden.

Auch diese Ortsfrequenzen ermöglichen keine Feinauflösung der Latenzen. Die in 3.2.1. beobachtete kontinuierliche Abnahme der Latenzzeiten ist in dieser Versuchsreihe in so konstanter Form nicht zu beobachten. Deshalb sollen im letzten Versuch der Ableitung visuell evozierter Potentiale ohne Filter die Ortsfrequenzen durch eine weitere Zunahme des Sehabstandes noch einmal vergrößert werden.

3.2.3. Die Sehweite beträgt 200 cm

Die Ortsfrequenzen der Rechteckgitter 2-12, die sich durch den vergrößerten Sehabstand ergeben, sind der Tabelle 3 (S.40) zu entnehmen. Auch hier wurden jeweils sechzehn auswertbare VEP registriert. In dieser Versuchsreihe standen vier Probanden (23, 24, 27 und 34 Jahre) zur Verfügung. Auch hier sind die Latenzzeiten einer Versuchsperson, stellvertretend für die übrigen Probanden, in Figur 9 (S.56) wiedergegeben. Tabelle 8a-c (S.57) gibt Aufschluß über die Ergebnisse der übrigen Messungen (Probanden 2,3 und 4). In Figur 10 (S.58) sind die Mittelwerte der Latenzzeiten aller am Versuch beteiligten Personen graphisch dargestellt (vgl. auch die tabellarische Aufstellung der Mittelwerte bei P 100 in der Tabelle 8a-c, S.57, und die Figur 9, S.56).

Anhand der Fig.10 (S.58) kann erstmals ein Anstieg der Latenzen ab 1.92 cycles/degree beobachtet werden. Ersichtlich ist jedoch, daß der Latenzanstieg, der sich im Bereich von wenigen Millisekunden bewegt, nicht die gewünschte Feinauflösung ermöglicht.

Vergleicht man die Graphiken der verschiedenen Versuchsreihen miteinander (siehe Figur 6, 8 und 10), so stellt man a prima vista einen unterschiedlichen Verlauf der Latenzen bei zunehmender Ortsfrequenz fest. Die Unterschiede liegen bei der ersten Versuchsreihe mit einer Sehweite von 25 cm im Bereich von wenigen Millisekunden und sind damit kaum größer als die Standardabweichung der Messungen bei der jeweiligen Ortsfrequenz. Obwohl hier mit zunehmender Ortsfrequenz eine geringe Latenzabnahme zu verzeichnen ist, sollte man diese bei objektiver Betrachtungsweise eher als eine Latenzkonstanz beschreiben. Möglich wäre es jedoch, daß im Bereich sehr niedriger Ortsfrequenzen, wie sie bei dieser Versuchsreihe gewählt wurden, die Bewegungsempfindung für diese Ortsfrequenzen ausgeprägter ist, d.h. bei 0.05 cycles/degree stärker als bei 0.2 cycles/degree und hier wiederum stärker als bei 0.31 cycles/degree. Bei niedrigen Ortsfrequenzen wird vermutet (vgl. PLANT et al. 1983), daß zwei positive Komponenten sich gegenseitig beeinflussen, was zu einer Abweichung der sonst gleichbleibenden Beziehung zwischen Latenzzeit und Ortsfrequenz führt.

Diese minimalen Latenzveränderungen können jedoch, auf den klinischen Anwendungsbereich bezogen, keinesfalls von diagnostischer Bedeutung sein.

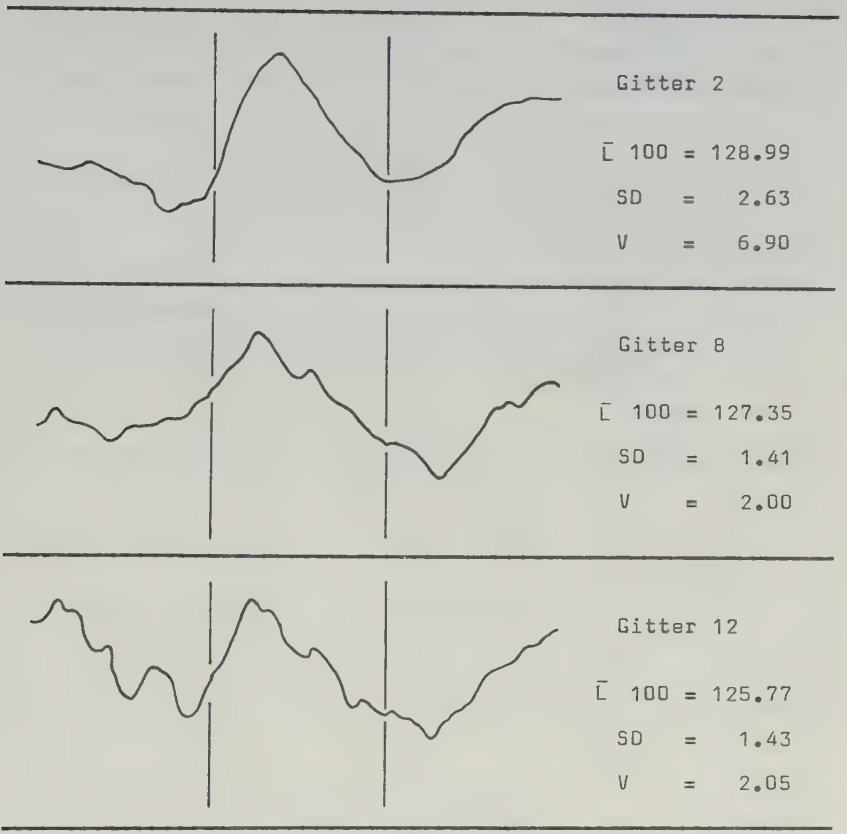
Bei einem Sehabstand von 150 cm kann in eingeschränktem Maße eine ähnliche Beobachtung gemacht werden. Die Latenzen nehmen bei fast allen Probanden mit zunehmender Ortsfrequenz ab. Lediglich bei den Probanden 4 und 5 sind bei 0.3 cycles/degree geringere Latenzen zu verzeichnen als bei den folgenden größeren Ortsfrequenzen. Die Schwankungen der Latenzen liegen hier zwischen 6 und 15 msec, wenn man die niedrigste mit der größten Ortsfrequenz vergleicht. Die Standardabweichungen entsprechen in etwa denen der ersten Versuchsreihe. Schon diese beiden Versuchsreihen zeigen deutlich, daß Schwankungen im Bereich weniger Millisekunden (bis zu ca.15 ms) keine Aussage im Sinne einer klinischen Verlaufskontrolle zulassen.

Messungen mit nur einer Ortsfrequenz zeigten bisweilen schon bei einer Sitzung Latenzen, die um bis zu 10 ms auseinanderlagen. Diese Beobachtung wurde ebenfalls bei der Frage nach der Reproduzierbarkeit der VEP in 3.1. gemacht.

Die Versuchsreihe 3.2.3. zeigt nun erstmals bei Messungen mit den beiden letzten Rechteckgittern (1.92 und 2.50 cycles/degree) einen Latenzanstieg, der einheitlich bei allen vier Probanden zu beobachten ist. Die kontinuierliche Latenzabnahme in den beiden vorausgegangenen Versuchsreihen war nur angedeutet. Einer kritischen Betrachtung hält sie jedoch nicht stand. Hier ist nun erstmalig eine sichere Aussage möglich. Der von uns verzeichnete Anstieg der Latenzen wird auch von anderen Autoren beobachtet (PARKER und SALZEN 1977 a, PLANT et al. 1983), deren Untersuchungen jedoch nicht der Feinauflösung der Latenzen dienten. Eine bessere Feinauflösung der Latenzen im Bereich niedriger Ortsfrequenzen gestattet vermutlich die Registrierung visuell evozierter neuromagnetischer Felder (BLUM et al. 1982 und 1984).

Fassen wir die Ergebnisse der in 3.2. durchgeführten Untersuchungen zusammen, so kommen wir zu dem Resultat, daß eine Feinauflösung der Latenzen bei Stimulation mit niedrigen Ortsfrequenzen ohne Filter in EEG-Registrierung nicht erzielt wird. Ziel der Arbeit ist es ja, mit wenigen Messungen deutliche Unterschiede nachzuweisen. Dies ist mit Hilfe unseres Versuchsaufbaus unter dem Aspekt der klinischen Anwendung nicht möglich, da der im Bereich von zwei cycles/degree zu verzeichnende sichere Latenzanstieg dafür zu diskret ist.

Natürlich könnte man versuchen, mit noch kleineren Rechteckgittern, also Ortsfrequenzen ab zwei cycles/degree, den in 3.2.3. beobachteten Latenzanstieg weiter zu verfolgen. Wichtig erschien uns jedoch, nicht über den Bereich von zwei cycles/degree hinaus zu stimulieren, um den Einfluß der Augenoptik in unserem Verfahren so gering wie möglich zu halten. Deshalb entschlossen wir uns, durch die zusätzliche Einführung von Leuchtdichtefiltern das Ziel der Arbeit zu erreichen.

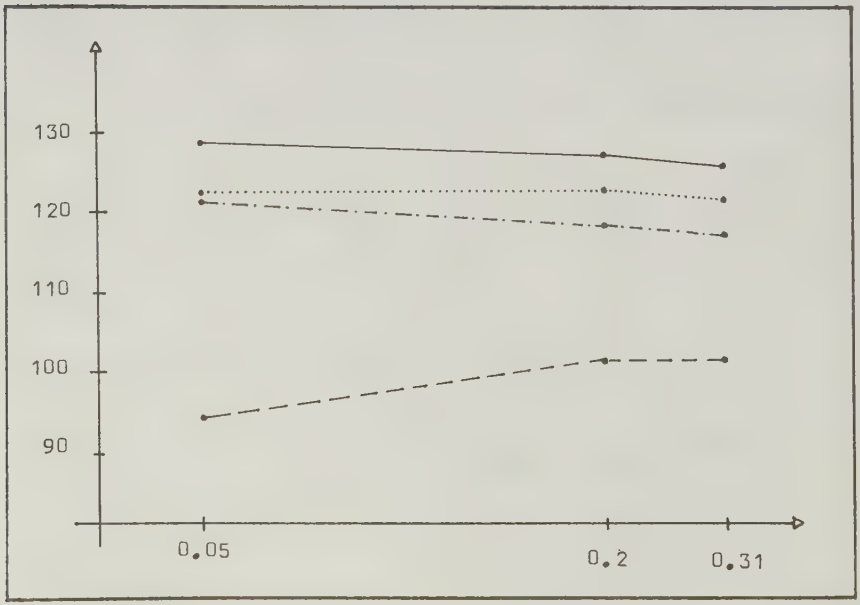


Figur 5: Visuell evozierte Potentiale mit Streifenmustern. Die Ortsfrequenzen der Gitter 2, 8 und 12 sind der Tabelle 1 (S.39) zu entnehmen. L̄ 100 ist in ms angegeben. Die senkrechten Linien entsprechen 100 bzw. 200 ms.

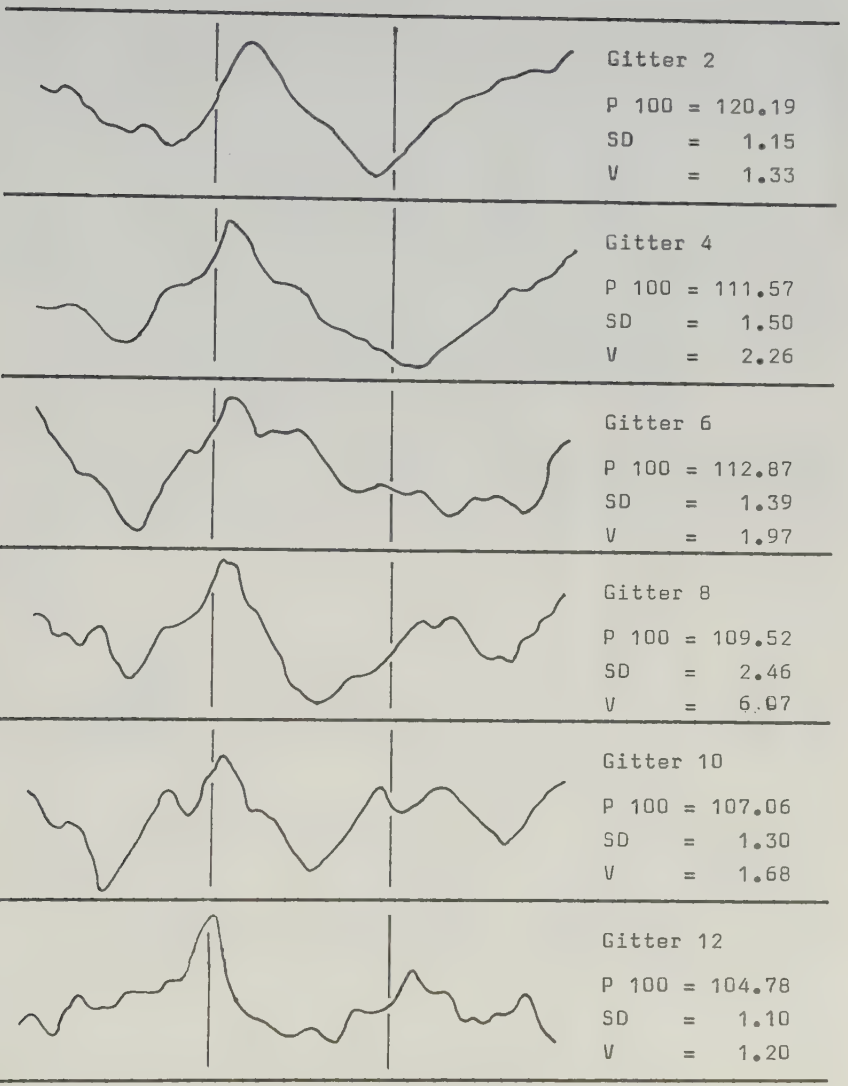
Stellvertretend für alle sechs Probanden sind nur die Potentiale von einer Versuchsperson abgebildet. Die Resultate der übrigen Personen können der Tabelle 6, S.52, entnommen werden.

	Mittelwert			Standardabw.			Varianz		
	G 2	G 8	G 12	G 2	G 8	G 12	G 2	G 8	G 12
2	121.66	118.99	117.24	2.58	1.62	1.93	6.64	2.64	3.73
3	94.58	101.05	101.67	1.39	2.27	1.45	1.92	5.17	2.11
4	122.45	123.75	122.14	1.14	1.06	1.07	1.31	1.12	1.14

Tabelle 6: Mittelwert, Standardabweichung und Varianz der P 100-Komponente von jeweils 16 Messungen der Versuchspersonen 2 bis 4. Die Mittelwerte sind in ms angegeben.



Figur 6: Graphische Darstellung der Latenzzeitveränderungen bei einem Sehabstand von 25 cm. Die Mittelwerte von P 100 können Figur 5 (S.51) und Tabelle 6 (s.o.) entnommen werden. Abszisse = Ortsfrequenzen (cycle/degree) in halblogarithmischer Darstellung, Ordinate = Latenzen in ms



Figur 7: VEP mit Streifenmustern. Die Ortsfrequenzen der Gitter 2-12 sind der Tabelle 2 (S.39) zu entnehmen. P 100 ist in ms angegeben. Die senkrechten Linien entsprechen 100 bzw. 200 ms . Sehabstand 150 cm.

Versuchsp.	Mittelwerte (in ms)					
	G 2	G 4	G 6	G 8	G 10	G 12
2	120.25	118.96	114.07	117.00	116.12	113.29
3	120.78	115.66	114.42	110.02	107.82	105.41
4	126.28	126.33	123.74	118.37	117.59	116.42
5	106.55	117.40	115.54	114.66	114.07	113.49
6	122.30	108.70	106.55	105.37	109.10	108.99

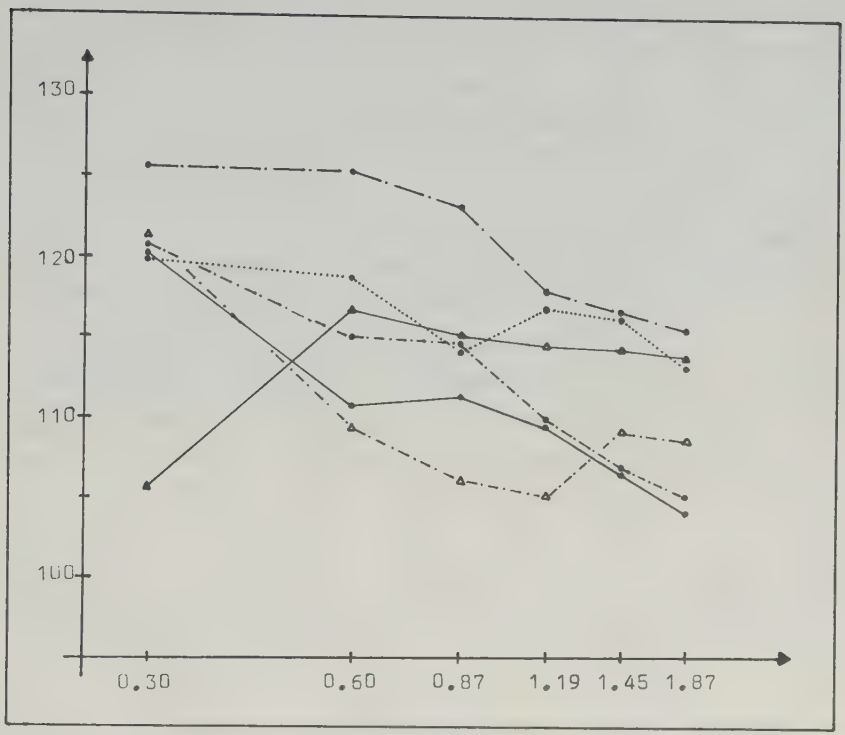
Tabelle 7a: Die Mittelwerte von P 100 bei einem Sehabstand von 150 cm. Die Ortsfrequenzen von G 2 - G 12 sind der Tabelle 2 (S.39) zu entnehmen.

Versuchsp.	Standardabweichung					
	G 2	G 4	G 6	G 8	G 10	G 12
2	1.87	2.51	0.88	2.33	1.87	2.45
3	1.56	3.28	1.12	2.54	1.47	1.45
4	0.96	1.98	1.72	2.22	2.12	2.24
5	0.78	1.09	2.71	1.46	0.30	0.60
6	1.25	0.72	1.75	2.14	1.07	0.98

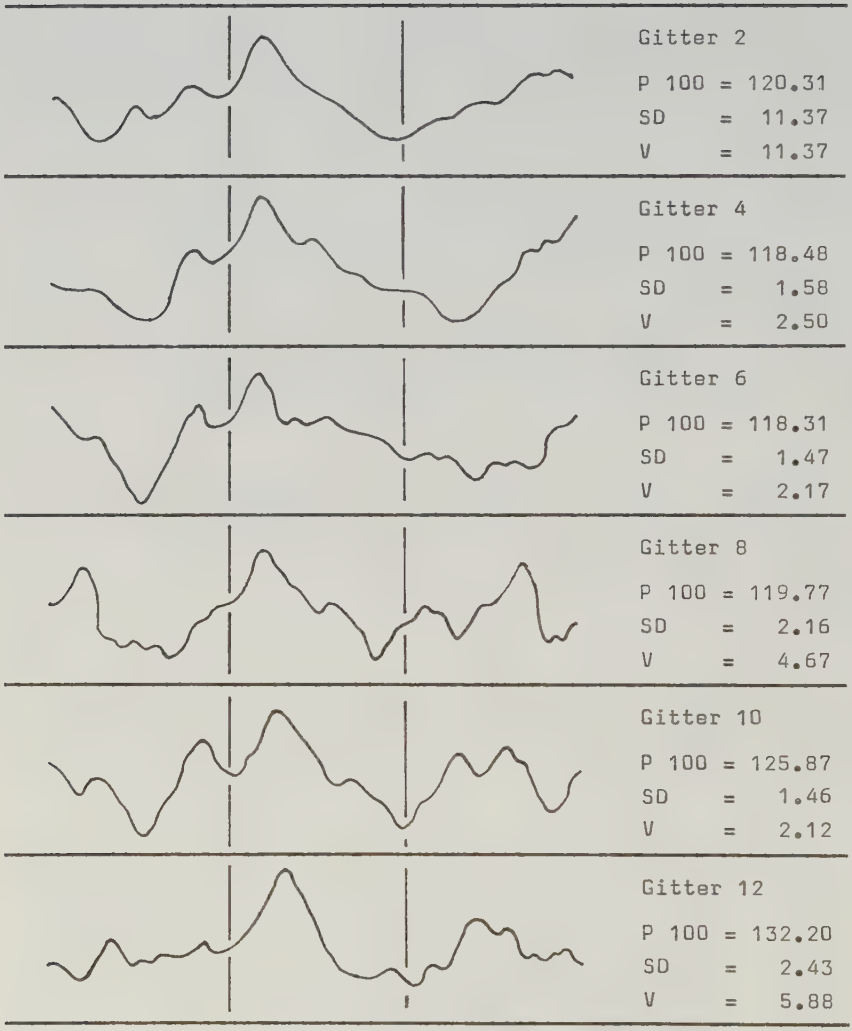
Tabelle 7b: Die Standardabweichung von P 100 bei einem Sehabstand von 150 cm.

Versuchsp.	Varianz					
	G 2	G 4	G 6	G 8	G 10	G 12
2	3.50	6.32	0.78	5.44	3.49	5.99
3	2.45	10.79	1.25	6.46	2.15	2.10
4	0.92	3.94	2.95	4.95	4.50	5.04
5	0.60	1.19	7.33	2.15	0.09	0.36
6	1.57	0.51	3.07	4.60	1.15	0.95

Tabelle 7c: Die Varianz von P 100 bei einem Sehabstand von 150 cm.



Figur 8: Auftragung der Latenzen gegen die verschiedenen Ortsfrequenzen bei einem Sehabstand von 150 cm. Die Mittelwerte von P 100 können der Tabelle 7a (S.54) und der Figur 7 (S.53) entnommen werden. (Bei einigen Probanden variieren die Latenzen nur um Bruchteile. Dies läßt sich graphisch nicht darstellen. In diesem Fall sind die entsprechenden Werte untereinander aufgetragen.) Abszisse = Ortsfrequenzen in cycles/degree in halblogarithmischer Darstellung, Ordinate = Latenzen in ms



Figur 9: VEP mit Streifenmustern. Die Ortsfrequenzen der Gitter 2 - 12 sind der Tabelle 3 (S.40) zu entnehmen. P 100 ist in ms angegeben. Die senkrechten Linien entsprechen 100 bzw. 200 ms. Der Sehabstand beträgt 200 cm.

Versuchsp.	Mittelwerte (in ms)					
	G 2	G 4	G 6	G 8	G 10	G 12
2	118.54	118.07	120.24	116.85	123.64	135.30
3	105.77	110.16	108.42	107.59	117.05	124.58
4	119.66	118.51	117.14	119.76	128.04	134.37

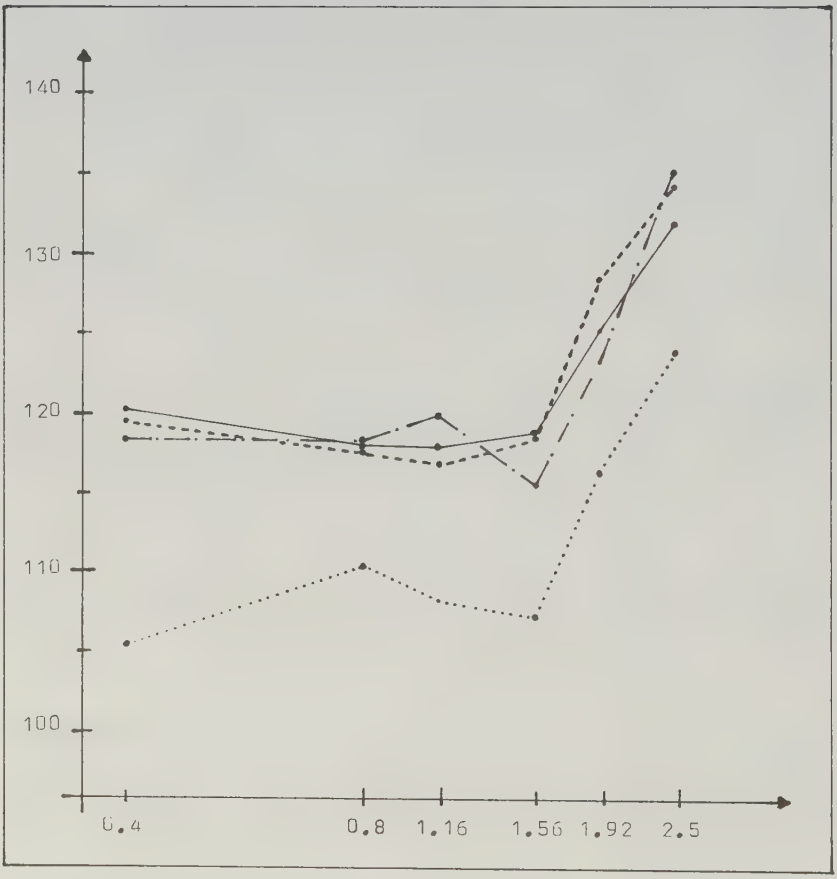
Tabelle 8a: Die Mittelwerte von P 100 bei einem Sehabstand von 200 cm. Die Ortsfrequenzen von G 2 - 12 sind der Tabelle 3 (S.40) zu entnehmen.

Versuchsp.	Standardabweichung					
	G 2	G 4	G 6	G 8	G 10	G 12
2	1.85	3.17	2.43	1.57	2.55	3.87
3	1.47	1.73	2.25	2.23	1.28	2.35
4	2.19	2.34	1.96	1.80	2.92	3.26

Tabelle 8b: Die Standardabweichung von P 100 bei einem Sehabstand von 200 cm.

Versuchsp.	Varianz					
	G 2	G 4	G 6	G 8	G 10	G 12
2	3.43	10.08	5.94	2.45	6.48	15.00
3	2.15	3.02	5.01	4.99	1.64	5.50
4	4.80	5.49	3.84	3.25	8.56	10.60

Tabelle 8c: Die Varianz von P 100 bei einem Sehabstand von 200 cm.



Figur 10: Auftragung der Latenzen gegen die verschiedenen Ortsfrequenzen bei einem Sehabstand von 200 cm. Die Mittelwerte von P 100 können der Tabelle 8a (S.57) und der Figur 9 (S.56) entnommen werden. Abszisse = Ortsfrequenzen in cycles/degree in halblogarithmischer Darstellung, Ordinate = Latenzen in ms

3.3. Versuch einer Feinauflösung der Latenzen durch Variation der mittleren Leuchtdichte mit Hilfe von Graufiltern

Da eine Feinauflösung der Latenzen visuell evozierter Potentiale durch Variation von uns gewählter niedriger Ortsfrequenzen nicht möglich ist, soll in diesem Versuchskomplex die stufenweise Herabsetzung der mittleren Leuchtdichte ($\bar{L}$) den Nachweis der Latenzunterschiede ermöglichen. Durch Vorsetzen von vier verschiedenen Graufiltern vor die unterschiedlichen Diapositive nimmt $\bar{L}$ ab, der Kontrast bleibt jedoch konstant. (Die Schwankungen von 81% zu 82% sind so gering, daß sie vernachlässigt werden können.)

Die alleinige Veränderung der Ortsfrequenzen hat im Bereich niedriger Ortsfrequenzen (bis zu 1.56 cycles/degree) keinen Einfluß auf die Latenzzeiten, d.h. die Wahl des Rechteckgitters ist zur Evozierung visueller Potentiale, zumindest im Rahmen unserer Versuchsbedingungen, von sekundärer Bedeutung. Die Vermutung liegt nahe, daß diese Beobachtung auch beim zweiten Versuchskomplex gemacht werden kann.Da jedoch unbekannt ist, ob eine Leuchtdichteveränderung auf verschiedene Ortsfrequenzen nicht doch unterschiedlich reagiert, sollen die nun folgenden Messungen mit abnehmender Leuchtdichte wiederum mit unterschiedlichen Rechteckgittern durchgeführt werden, zumindest in der ersten Versuchsreihe. Variationen im Bereich weniger Millisekunden sollen auch diesmal unberücksichtigt bleiben, da ihre klinische Bedeutung belanglos ist.

3.3.1. Versuch einer Feinauflösung der Latenzen bei einem Sehabstand von 25 cm

Die Versuchsbedingungen sind bekannt. Wir bedienen uns im Rahmen dieser Versuchsreihe der bereits in 3.2.1. verwendeten Ortsfrequenzen der Tabelle 1 (S.39). Pro Filter und Rechteckgitter werden zehn auswertbare Messungen registriert. Im Vergleich zu den vorangegangenen Versuchsreihen haben wir die

Anzahl der Messungen pro Ortsfrequenz verringert, weil uns inzwischen die Ergebnisse von 3.1. (Reproduzierbarkeit visueller Potentiale) vorliegen. Obwohl wir aufgrund dieser Studie davon ausgehen können, daß eine Einzelmessung eine zuverlässige Aussage über die Latenzfunktion liefert, soll in unserer Studie weiterhin mehrfach gemessen werden, um die Aussagekraft der einzelnen Versuchsreihen zu untermauern. Die vier Probanden sind 24, 27, 37 und 52 Jahre alt (wie in 3.2.1.). Stellvertretend für alle Probanden sind wiederum nur die VEP einer Person graphisch dargestellt. Beginnend bei der niedrigsten Ortsfrequenz, werden die in 3.2.1. erarbeiteten Werte den Latenzen bei der Verwendung der Filter 3 und dann Filter 4 gegenübergestellt. Vorher werden Probemessungen ohne Filter vorgenommen, um sicherzustellen, daß die Meßwerte der vorangegangenen Versuchsreihe (3.2.1.) unverändert geblieben sind. Figur 11 (S.66) und Tabelle 9 (S.66) geben Aufschluß über die ermittelten Ergebnisse bei der niedrigsten der von uns gewählten Ortsfrequenzen. Figur 12 (S.67) mit Tabelle 10 (S.67) zeigen die Versuchsergebnisse beim Rechteckgitter 8, Figur 13 (S.68) und Tabelle 11 (S.68) stellen die Versuchsergebnisse beim Rechteckgitter 12 dar.

Die Figuren 11 - 13 mit den dazugehörigen Tabellen 9 - 11 zeigen deutlich, wie mit der Abnahme der Leuchtdichte die Latenzen ansteigen. In dieser Versuchsreihe ist die Latenzzunahme ganz deutlich und scheint schon jetzt, vor Abschluß unserer Versuchsreihe, die klinische Anwendbarkeit dieses Verfahrens zum Nachweis der Latenzunterschiede in einer Messung zu ermöglichen. In der Versuchsreihe 3.2. betrugen die Latenzunterschiede nur wenige Millisekunden und waren damit für die klinische Anwendung unbrauchbar. Hier aber bewegen sich die Latenzanstiege in dem von uns erhofften Bereich. Bei Versuchsperson 1 beobachteten wir bei Messungen mit dem Gitter 8 (s.Figur 14,S.69) einen Latenzsprung von 20 und 16 ms zwischen den einzelnen Leuchtdichten. Dieses Latenzverhalten ist auch bei den anderen Probanden zu verzeichnen. Die maximale Leitungsverzögerung zwischen zwei unterschiedlichen Leuchtdichten beträgt 30 ms , die minimale Latenz-

differenz liegt bei 12 ms. Betrachtet man die Latenzzeiten der verschiedenen Rechteckgitter bei einer Versuchsperson, vergleicht also das Latenzverhalten der Ortsfrequenzen 0.05, 0.2 und 0.31 cycles/degree bei den drei verschiedenen Leuchtdichten, so sind hier prinzipiell keine Unterschiede festzustellen. In den meisten Fällen sind die Schwankungen im Bereich von wenigen Millisekunden zu verzeichnen. Nur bei Proband 4 besteht zwischen den Ortsfrequenzen 0.05 und 0.2 cycles/degree eine Differenz von ca. 6 ms. Da es sich hierbei um ein einmaliges Ereignis handelt, messen wir ihm keine Bedeutung zu. Die Variation der Ortsfrequenz, zumindest im Bereich niedriger Ortsfrequenzen, scheint also auch dann keinen Einfluß auf das Latenzverhalten auszuüben, wenn die Leuchtdichte verändert wird. Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen der Versuchsreihe 3.2. und damit unseren Erwartungen.

3.3.2. Versuch einer Feinauflösung der Latenzen bei einem Sehabstand von 150 cm

Die Versuchsreihen, bei denen allein die Ortsfrequenz variiert wurde (3.2.), brachten bei einem Sehabstand von 150 cm die besten Resultate und zwar deshalb, weil die Anzahl der Artefakte am geringsten war. Dies korreliert mit dem subjektiven Empfinden der Probanden, die sich bei dieser Versuchsreihe (3.3.2.) nach eigenen Angaben am besten auf die Lichtreize konzentrieren konnten. So empfanden die meisten Versuchspersonen die Sitzanordnung bei 25 cm weniger bequem als bei 150 oder 200 cm, wo sie sich mit Hilfe der Armlehnen und Kopfstützen entspannter hinsetzen konnten. Wahrscheinlich wurde hierdurch die Anzahl der myogenen Artefakte gering gehalten. Bei 200 cm Sehabstand verwendeten wir die höchsten Ortsfrequenzen aller Versuchsreihen. Die einzelnen Balken des Streifenmusters erscheinen kleiner, für das Auge entsteht der Eindruck einer schnelleren Bewegung, obwohl die Frequenz der Kontrastumkehr nicht verändert wird. Der Kontrastsprung des Displaywechslers erscheint kürzer. Wohl deshalb erschien es fast

allen Probanden schwieriger, auf Dauer den Display zu fixieren. Aufgrund des damit verbundenen höheren Konzentrationsaufwandes kann sich leicht die Zahl der störenden myogenen Artefakte erhöhen. Diese Erfahrung aus der Versuchsreihe 3.2. und die Bestätigung der Beobachtung, daß die Wahl der Ortsfrequenz der von uns gewählten niedrigen Ortsfrequenzen in bezug auf das Latenzzeitverhalten von untergeordneter Bedeutung ist (vgl. 3.3.1.),führten dazu, daß wir in dieser letzten Versuchsreihe den Sehabstand mit den besten Resultaten, also der niedrigsten Artefaktrate, wählten. Diese Entscheidung basiert auf der Überlegung, daß ja eines unserer Ziele darin besteht, ein schnelles Verfahren zur Erkennung von leitungsverzögernden Prozessen zu entwickeln. (Durch viele Artefakte verlängert sich jede Sitzung, da diese vom Mittelwertrechner eliminiert werden. Somit verstreicht mehr Zeit bis zur Registrierung aller Stimuli.)

Wir wählen das Rechteckgitter Nr.8 (Ortsfrequenz 1.19 cycles/degree). Werden hierbei gute Resultate erzielt, so soll es in unserer Klinik bei allen weiteren Untersuchungen verwendet werden. Dieses Rechteckgitter wurde willkürlich gewählt und liegt im mittleren Bereich der uns zur Verfügung stehenden Ortsfrequenzen.

Pro Rechteckgitter werden wiederum zehn auswertbare Messungen registriert. In der vorangegangenen Versuchsreihe (3.3.1.) wurden nur zwei Graufilter verwendet. Diese Filter führen zu einer starken Verminderung der Leuchtdichte, wodurch sich der deutliche Latenzzeitsprung gegenüber den Messungen ohne Filter erklären läßt. Um in weiterführenden Studien über eine Latenzzeitfunktion zu verfügen, die eine Gegenüberstellung von Patienten mit leitungsverzögernden Prozessen mit Personen physiologischer neuraler Nervenleitgeschwindigkeit ermöglicht, soll versucht werden, durch zunehmende kontinuierliche Leuchtdichteveränderung einen stetigen Anstieg der Latenzen aufzuzeichnen. Bei Auftragung der Latenzänderung gegen die Leuchtdichte (vgl. Figur 14 (S.69) wird eine Steigung dieser Funktion vermutet. Ein Vergleich läßt sich jedoch nur dann ermöglichen, wenn der

Zeitsprung nicht zu abrupt erscheint, also ein kontinuierlicher Latenzzuwachs graphisch darstellbar ist. In dieser letzten Versuchsreihe soll dies erprobt werden.

Wie in den vorangegangenen Versuchsreihen sind wiederum die VEP einer Person graphisch dargestellt (s.Figur 15, S.70). Die Resultate der übrigen Probanden sind der Tabelle 12 (S.71) zu entnehmen. An dieser Versuchsreihe nahmen wiederum sechs Versuchspersonen teil.Sie waren 13, 28, 29, 34, 37 und 54 Jahre alt.

Aufgrund der graduelleren Leuchtdichteminderung stellt sich nun erwartungsgemäß eine weniger sprunghafte, also kontinuierlichere Latenzzunahme dar, die sich graphisch durch einen kurvenförmigen Verlauf ausdrückt.(siehe Figur 16, S.72). Trotz der unterschiedlichen individuellen Ausgangslatenzen sind die Latenzanstiege grundsätzlich in ihrem Verlauf ähnlich. In unserer Studie soll ja das Latenzzeitverhalten untersucht werden, und dies ist bei allen sechs Probanden identisch.

Während die P 100-Komponente bei Filter 1 und Filter 2 noch als deutlicher Peak zu erkennen ist, imponierte diese bei den Ableitungen mit den Filtern 3 und 4, also bei der stärksten Leuchtdichtereduktion, nur noch gering. Dies ist auf die Amplitudenverringerung bei verminderter Leuchtdichte zurückzuführen, was zuerst wohl von TEPAS und ARMINGTON (1962) beschrieben wurde. Mit Hilfe unseres Mittelwertrechners ist es jedoch möglich, die auf dem Monitor abgebildeten VEP zu "stauchen". Dadurch können auch bei minimalen Amplituden die für uns wichtigen Peaks, in diesem Fall die P 100-Komponente, erkannt werden und zur Erhebung unserer Untersuchungsergebnisse herangezogen werden. Dies gilt natürlich auch für die Versuchsreihe 3.3.1. Eine weitere Verminderung der Leuchtdichte scheint aus diesen Gründen nicht sinnvoll, da eine zusätzliche Amplitudenreduktion keine sichere Identifizierung der P 100-Komponente mehr zuläßt.

Theoretisch strebt also die Latenzzeit bei zunehmender Leucht-

dichte gegen unendlich. Die VEP-Komponenten stellen eine monoton abnehmende Funktion der Leuchtdichte dar. Leuchtdichtezunahme und Kontrastverstärkung sind durch die physiologische Nervenleitgeschwindigkeit Grenzen gesetzt. Die Latenzzeit kann durch diese beiden Parameter nicht weiter reduziert werden.

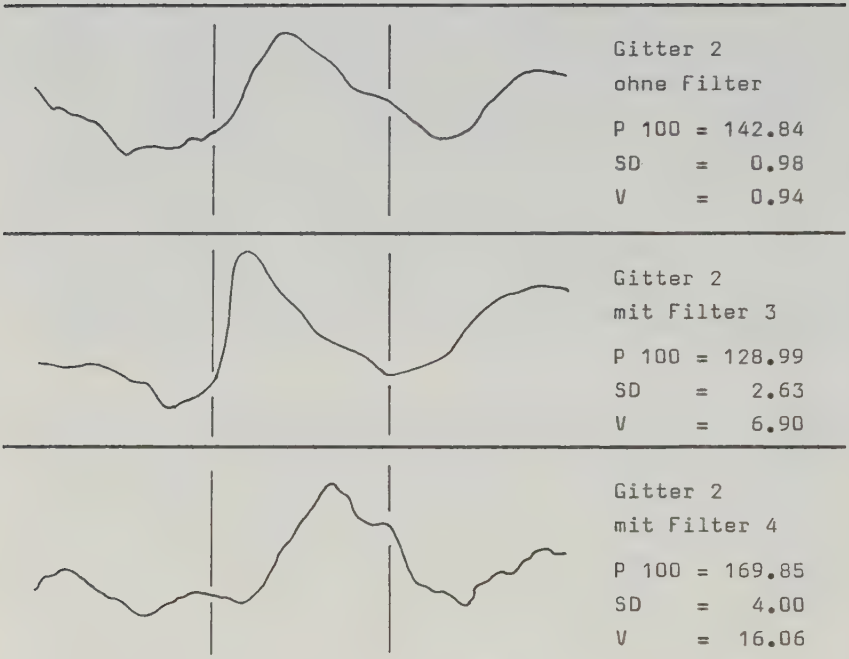
Obwohl sich unsere Beobachtungen auf das Verhalten der P 100-Komponente limitieren, da wir sie aufgrund unserer Langzeitstudie für die einzige konstant reproduzierbare Einzelkomponente des VEP halten (vgl. 3.1.), stimmen wir mit der Aussage von DeVOE et al.(1968) überein, daß insgesamt die Intervalle zwischen den einzelnen Peaks konstant bleiben, wenn man den Kurvenverlauf der VEP bei zunehmender Leuchtdichteminderung betrachtet. Betrachtet man Standardabweichung und Varianz unserer Messungen bei den unterschiedlichen Leuchtdichten, so stellt man fest, daß die Streuung, die ja durch die Standardabweichung ausgedrückt wird, bei Abnahme der mittleren Leuchtdichte insgesamt nicht zunimmt, wie es TEPAS und ARMINGTON (1962) sowie VAN LITH et al.(1978) beobachteten.

Der Kontrast (81-82%) wurde bei beiden Versuchsreihen (3.3.1. und 3.3.2.) bewußt konstant gehalten, um die Veränderung der Latenzfunktion auf die alleinige Variation der Leuchtdichte zurückführen zu können. Die Quarzjodidlampe unseres Lichtreizgerätes (50 W, 12 V) erlaubt es uns nicht, mit so hohen Leuchtdichten zu evozieren wie z.B. SPEKREIJSE et al.(1973), die bei einer Leuchtdichte von 1000 cd/m^2 nur einen Kontrast von 15% benötigten, um maximale Amplituden zu erzielen. Deshalb mußten wir bei 43.5 cd/m^2 mit hohen Kontrasten evozieren, um ebenfalls optische Amplituden darstellen zu können.

Die Resultate der Langzeitstudie als auch die relativ geringen Standardabweichungen der folgenden Versuchsreihen erlauben es, bei Einräumung einer Toleranzspanne von 10 msec, mit jeweils einer Ableitung pro Filter eine Latenzfunktion zu erstellen, die eine zuverlässige Aussage über das Latenzzeitverhalten

und damit über die Nervenleitgeschwindigkeit trifft. Dieses Meßverfahren hat gegenüber sonst allgemein üblichen Untersuchungsmethoden mit einem Reizparameter den Vorteil, daß die Aussage durch fünf verschiedene Reize getroffen wird. Nicht ein einzelner Wert, sondern der gesamte Verlauf, d.h. das Latenzzeitverhalten als Ganzes mit seinem kontinuierlichen Anstieg, der graphisch dargestellt wird, trifft die Aussage über die Nervenleitgeschwindigkeit. Die individuellen Latenzschwankungen, wie wir sie bei unseren Versuchspersonen feststellen konnten, treten bei der Betrachtung der Latenzfunktion in den Hintergrund.

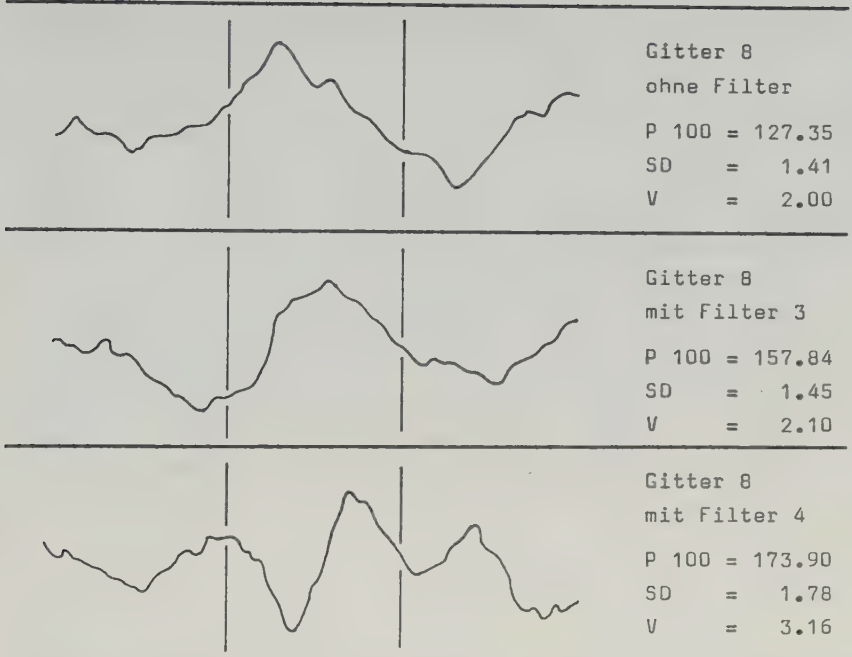
Aufgabe und Zielsetzung unserer Versuche war die Früherkennung demyelinisierender Prozesse. Ist die Diagnose (z.B. Multiple Sklerose) gestellt, so kann die VEP-Methode nur zur weiteren Bestätigung des Krankheitsbildes beitragen. Als nicht invasives Diagnostikum soll diese Untersuchungsmethode jedoch bei der Erhebung der Verdachtsdiagnose weiterführen. Die von uns erarbeitete Latenzfunktion in Form einer kontinuierlich steigenden "Latenzkurve" soll nun als Norm gelten. Besteht bei Patienten der Verdacht eines leitungsverzögernden Prozesses, so vermuten wir bei ihnen anhand unserer Vorgehensweise,eine Latenzfunktion zu erstellen, die sich normabweichend verhält, und auf diese Weise zur Diagnosesicherung beiträgt (Fig.17,S.73). Probemessungen an Patienten mit MS haben gezeigt, daß bei ihnen ein steilerer Latenzanstieg zu verzeichnen war,als der von uns für eine physiologische Nervenleitgeschwindigkeit festgelegte Normwert zuläßt. In einer weiterführenden Studie soll dies dokumentiert werden. Unsere Arbeit soll dafür als Grundlage dienen.



Figur 11: VEP mit Streifenmustern bei Gitter 2 ohne Filter, mit Filter 3 und 4. P 100 ist in ms angegeben. Der Sehabstand beträgt 25 cm.

Pb	Mittelwert (in ms)			Standardabw.			Varianz		
	o.F	F 3	F 4	o.F.	F 3	F 4	o.F.	F 3	F 4
2	121.66	128.86	150.55	2.58	2.98	1.27	6.64	8.86	1.61
3	94.58	110.40	147.20	1.39	1.11	1.09	1.92	1.23	1.20
4	122.45	126.99	176.06	1.14	0.83	1.80	1.31	0.69	3.27

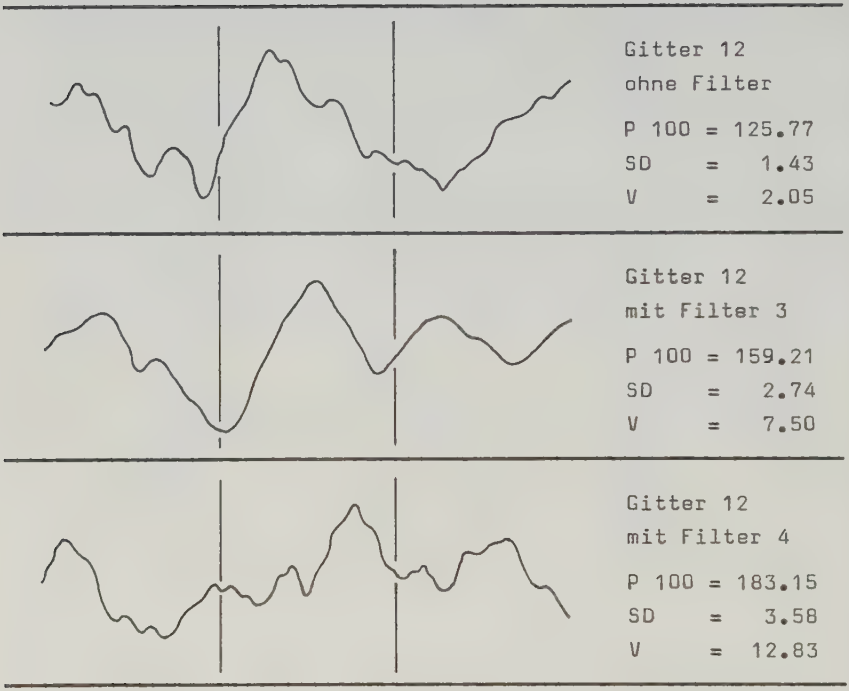
Tabelle 9: Mittelwert, Standardabweichung und Varianz der P 100-Komponente von jeweils 10 Messungen ohne Filter und mit den Filtern 3 und 4 bei den Probanden (Pb) 2, 3 und 4.



Figur 12: VEP mit Streifenmustern bei Gitter 8 ohne Filter, mit Filter 3 und 4. P 100 ist in ms angegeben. Der Sehabstand beträgt 25 cm.

Pb	Mittelwert (in ms)			Standardabw.			Varianz		
	o.F	F 3	F 4	o.F.	F 3	F 4	o.F.	F 3	F 4
2	118.99	130.15	150.34	1.62	1.59	2.63	2.64	2.51	6.95
3	101.05	121.67	144.11	2.27	2.11	1.37	5.17	4.44	5.65
4	123.75	136.10	176.64	1.06	1.44	1.81	1.12	2.08	3.70

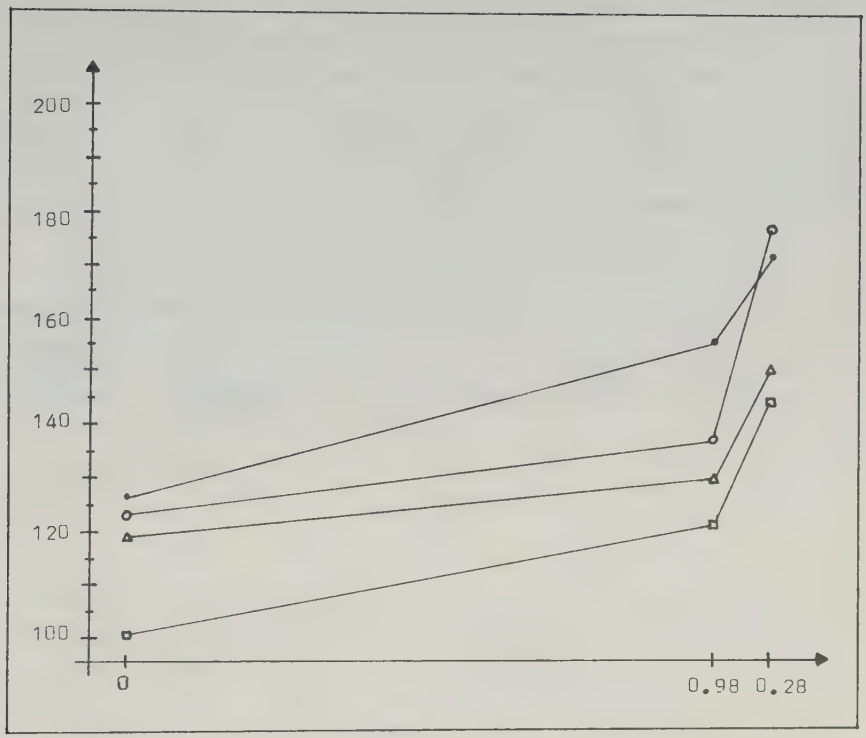
Tabelle 10: Mittelwert, Standardabweichung und Varianz der P 100-Komponente von jeweils 10 Messungen ohne Filter und mit den Filtern 3 und 4 bei den Probanden (Pb) 2, 3 und 4.



Figur 13: VEP mit Streifenmustern bei Gitter 12 ohne Filter, mit Filter 3 und 4. P 100 ist in ms angegeben. Der Sehabstand beträgt 25 cm.

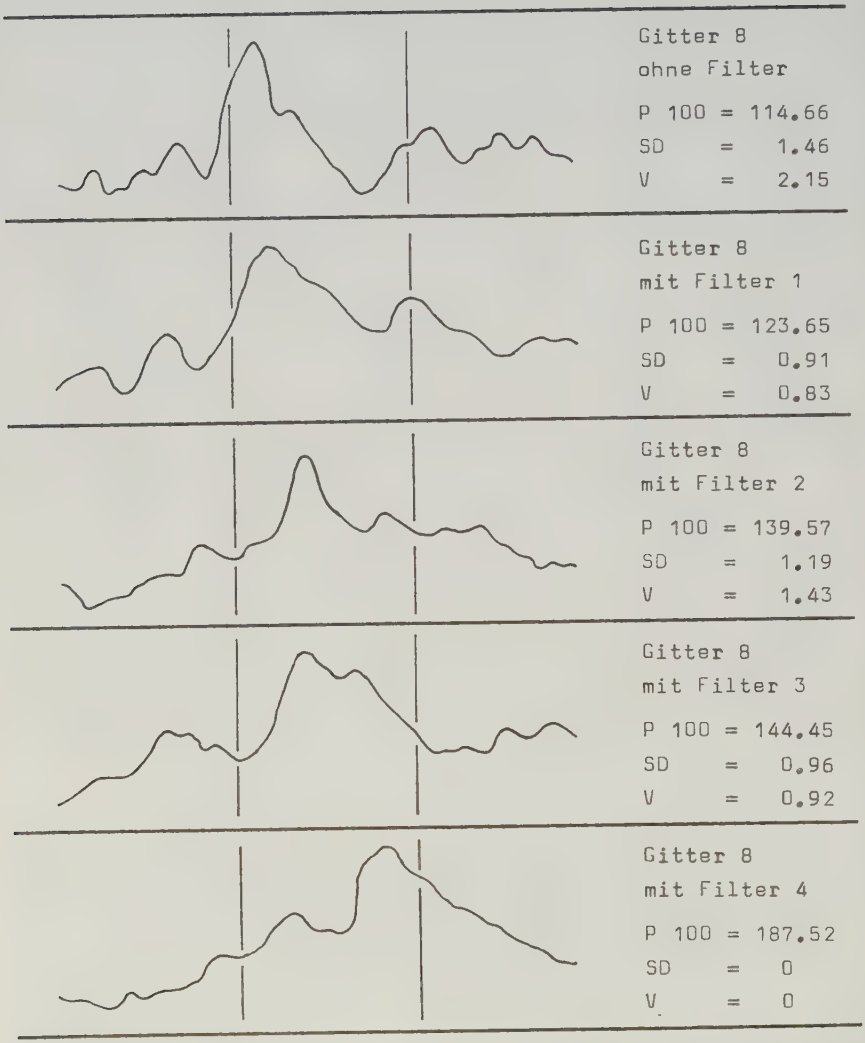
Pb	Mittelwert (in ms)			Standardabw.			Varianz		
	o.F.	F 3	F 4	o.F.	F 3	F 4	o.F.	F 3	F 4
2	117.24	129.95	153.63	1.93	2.50	2.76	3.73	6.24	7.62
3	101.67	111.04	151.26	1.45	1.29	1.37	2.11	1.65	1.87
4	122.14	134.92	166.11	1.07	1.52	1.81	1.14	2.31	3.27

Tabelle 11: Mittelwert, Standardabweichung und Varianz der P 100-Komponente von jeweils 10 Messungen ohne Filter und mit den Filtern 3 und 4 bei den Probanden (Pb) 2, 3 und 4.



Figur 14: Graphische Darstellung der Latenzänderung (in ms) bei Leuchtdichteveränderung (in cd/m^2) durch die Filter 3 und 4 beim Rechteckgitter 8. Bei Gitter 2 und 12 ist die graphische Darstellung ähnlich, so daß auf ihre Darstellung verzichtet wurde. Der Sehabstand beträgt 25 cm. Die Leuchtdichte ohne Filter (=0) beträgt 45.9 cd/m^2.

Hier, wie auch in Figur 16, sind die Leuchtdichtewerte auf der Abszisse linear dargestellt. Allerdings ist aus Gründen der Übersichtlichkeit zwischen der Messung ohne Filter und der ersten Messung mit Filter eine Stauchung, zwischen den Filtermessungen eine Streckung vorgenommen worden.



Figur 15: VEP mit Streifenmustern bei Gitter 8 ohne Filter und mit den Filtern 1, 2, 3 und 4. P 100 ist in ms angegeben. Der Sehabstand beträgt 150 cm. Bei Filter 4 waren alle Messungen identisch, deshalb sind SD und V = 0.

Versuchsp.	Mittelwerte (in ms)				
	o.F.	F 1	F 2	F 3	F 4
2	118.22	121.63	134.99	136.94	183.35
3	112.84	115.45	126.68	144.59	173.58
4	102.94	106.85	115.78	152.36	188.10
5	118.37	121.13	146.27	162.20	197.14
6	110.02	110.95	118.96	135.19	174.74

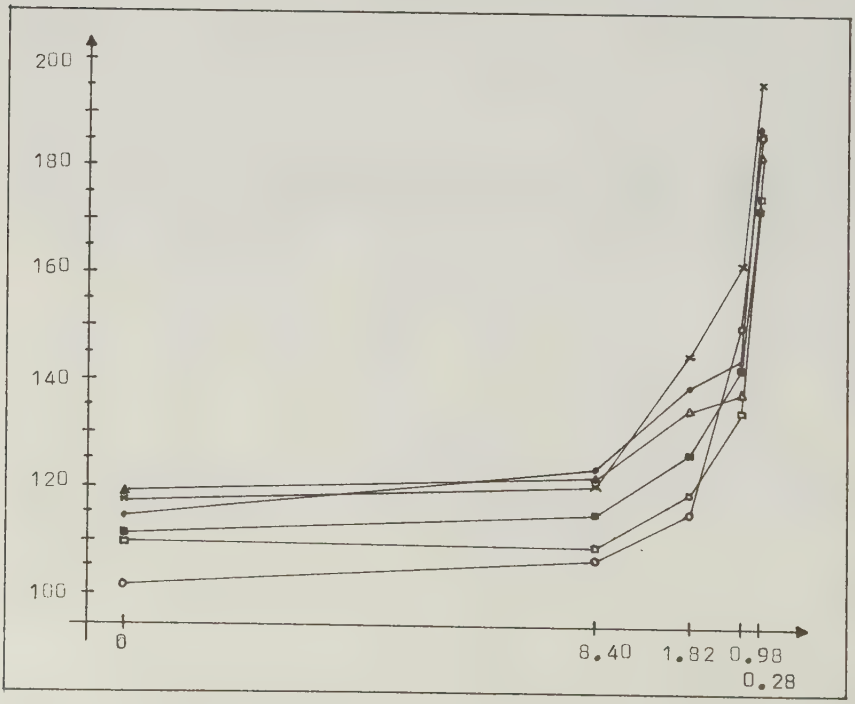
Tabelle 12 a: Die Mittelwerte der P 100-Komponente beim Rechteckgitter 8 der Probanden 2 bis 6. Der Sehabstand beträgt 150 cm.

Versuchsp.	Standardabweichung				
	o.F.	F 1	F 2	F 3	F 4
2	1.02	1.02	1.14	0.74	0.80
3	1.02	0.73	0.80	0.87	1.18
4	0.80	1.37	1.54	1.92	1.44
5	2.22	2.92	1.71	0.95	1.00
6	2.54	1.37	2.54	4.33	1.82

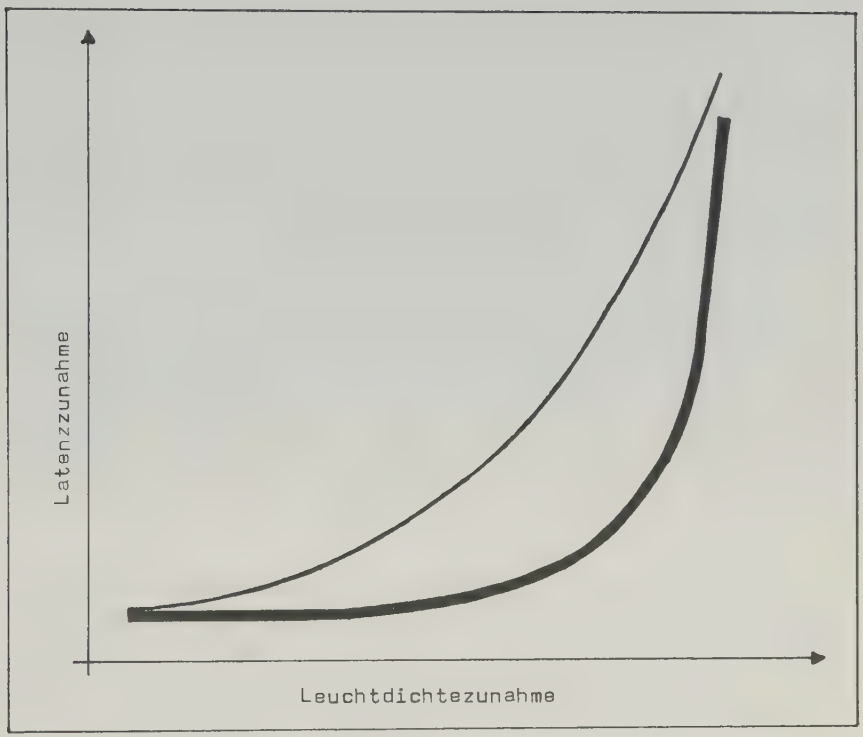
Tabelle 12 b: Die Standardabweichung der P 100-Komponente beim Rechteckgitter 8 der Probanden 2 bis 6. Der Sehabstand beträgt 150 cm.

Versuchsp.	Varianz				
	o.F.	F 1	F 2	F 3	F 4
2	1.04	1.05	1.30	0.54	0.64
3	1.05	0.53	0.64	0.76	1.40
4	0.64	1.88	2.38	3.70	2.06
5	4.94	8.55	2.91	0.91	1.00
6	6.46	1.88	6.46	18.74	3.30

Tabelle 12c: Die Varianz der P 100-Komponente beim Rechteckgitter 8 der Probanden 2 bis 6. Der Sehabstand beträgt 150 cm.



Figur 16: Auftragung der Latenzen (in ms) gegen die mittlere Leuchtdichte (in cd/m^2). Die Mittelwerte der P 100-Komponente sind der Figur 15 und der Tabelle 12a zu entnehmen. Die Leuchtdichte ohne Filter (=0) beträgt 49.5 cd/m^2.



Figur 17: Physiologischer Latenzanstieg (━━) und vermuteter Latenzverlauf bei leitungsverzögernden Prozessen (——).

4. ZUSAMMENFASSUNG

In unserer Klinik sollte mit Hilfe der VEP-Methode ein Verfahren entwickelt werden, daß es ermöglicht, mit wenigen Messungen, also mit einem minimalen Zeitaufwand, eine zuverlässige Aussage über die Nervenleitgeschwindigkeit bei Patienten mit dem Verdacht auf leitungsverzögernde Prozesse zu treffen.

Grundvoraussetzung dafür war der Nachweis, daß die Nervenleitgeschwindigkeit bei dieser Methode konstant bleibt. Deshalb haben wir über einen Zeitraum von einem halben Jahr wiederholt visuelle Potentiale bei Gesunden abgeleitet. Wir stellten fest, daß eine zuverlässige Aussage über die Latenzzeit möglich ist. Dabei muß jedoch eine Toleranzspanne von ca.10 ms eingeräumt werden.

In einer ersten Studie wurde versucht, eine Feinauflösung der Latenzen bei Gesunden dadurch zu erreichen, daß die Ortsfrequenz kontinuierlich erhöht wurde. Um den Einfluß der Augenoptik so gering wie möglich zu halten, beschränkten wir uns auf Ortsfrequenzen unter zwei cycles/degree. Insgesamt wurden 15 verschiedene Ortsfrequenzen getestet. Die Untersuchungen an neun Probanden ermöglichten keine Darstellung einer Latenzfunktion. Vielmehr war das Latenzverhalten im Bereich der von uns gewählten Ortsfrequenzen weitgehend identisch. Daher war diese Studie für weiterführende Untersuchungen im Rahmen unserer Fragestellung ungeeignet.

In einer zweiten Studie wurde dieselbe Zielsetzung verfolgt. Die Variable stellte diesmal die mittlere Leuchtdichte dar, die kontinuierlich vermindert wurde. In einem ersten Abschnitt wurden zwei Graufilter verwendet, die sich in ihrer mittleren Leuchtdichte jedoch erheblich von der Ausgangsleuchtdichte ohne Filter unterschieden. Eine deutliche Latenzzunahme war hierdurch zu ermöglichen, jedoch nicht kontinuierlich genug,

um sie Messungen mit vermuteten pathologischen Nervenleitgeschwindigkeiten gegenüberstellen zu können. Deshalb wurden in einem zweiten Abschnitt zwei zusätzliche Filter verwendet, wodurch eine weniger sprunghafte Leuchtdichteminderung ermöglicht wurde. Obwohl die Latenzen bei den verschiedenen Probanden unterschiedlich ausfielen, bestand ein einheitlicher, kontinuierlicher Latenzanstieg mit kurvenförmigem Charakter, der die gewünschte Feinauflösung ermöglicht. Somit wurde ein Parameter geschaffen, der das Latenzzeitverhalten bei physiologischer Nervenleitgeschwindigkeit beschreibt. Er soll in einer weiterführenden Arbeit als Grundlage für die Früherkennung pathologischer Latenzzeitveränderungen dienen.

Der Aussage dieser Arbeit liegen ca. 1000 Messungen zugrunde.

5. LITERATUR

ADACHI-USAMI E (1979) Comparison of contrast thresholds of large bars and checks measured by VECPs and psychophysically as a funktion of defocusing. Albrecht Von Graefs Arch Klin Exp Ophthalmol 212: 1-9

ADAMS WL, ARDEN GB, BEHRMAN J (1969) Responses of human visual cortex following excitation of peripheral retinal rods. Some applications in the clinical diagnosis of functional and organic visual defects. Brit J Ophthalmol 53: 439-452

ALLISON T, MATSUMIYA Y, GOFF GD, GOFF WR (1977) The scalp topography of human visual evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 42: 185-197

AMIGO G, FIORENTINI A, PIRCHIO M, SPINELLI D (1978) Binocular vision tested with visual evoked potentials in children and infants. Invest Ophthalmol Vis Sci 17: 910-915

ARDEN GB, FAULKNER DJ, MAIR C (1977) A versatile television pattern generator for visual evoked potentials. In: Desmedt JE (ed) Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford, pp 90-109

ARDEN GB, SHEOREY UB (1977) The assessment of visual function in patients with opacities: a new evoked-potential method using a laser interferometer. In: Desmedt JE (ed) Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford pp 381-394

ARMINGTON JC, CORWIN TR, MARSETTA R (1971) Simultaneously recorded retinal and cortical responses to pattern stimuli. J Opt Soc Am 61: 1514-1521

BARTL G (1978) The electroretinogram and the visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 207: 243-269

BAUMGARTNER J, EPSTEIN CM (1983) Voluntary alteration of visual evoked potentials. Ann Neurol 12: 475-478

BERGER H (1929) Über das Elektroencephalogramm des Menschen, 1.Mitteilung. Arch Psychiatr Nervenkr 87: 527-570

BLUM T (1980) Subjektive und objektive Untersuchung zur visuellen Mustererkennung des Menschen. (thesis) TU Berlin

BLUM T, BAUER R, BENTE D (1982) Topographic aspects of visual evoked neuromagnetic fields. In: Event - related potentials in children, (ed A Rothenberger) Elsevier Biomediccal Press, Amsterdam

BLUM T, BAUER R, KUBICKI S (1984) Die Registrierung visuell evozierter neuromagnetischer Felder nach fovealer Partialfeldstimulationen. Z EEG-EEM 15: 27-33

BODIS-WOLLNER I, ATKIN A, RAUS E (1977) Visual association of cortex and vision in man. Pattern evoked potentials in a blind boy. Science 198: 629-630

BOURNE JR, CHILDRES DG, PERRY NWJR (1971) Topological characteristics of the visual evoked responses in man. Electroencephalogr Neurophysiol 30: 423-436

BRONNER A, FRANCK H, MALAMET S (1976) Lebers optic neuritis and visual evoked potentials. Bull Soc Ophthalmol Fr 76: 1127-1136

CAMPBELL FW, MAFFEI L (1970) Electrophysiological evidence for existence of orientation and size detectors in the human visual system. J Physiol (Lond) 207: 635-652

CAMPBELL FW, KULIKOWSKI JJ (1972) The visual evoked potential as a function of contrast of a grating pattern. J Physiol (Lond) 222: 345-356

CANNON MW (1983) Contrast sentivity: Psychophysical and evoked potential methods compared. Vision Res 23: 87-95

CARROLL WM, JAY BS, McDONALD WI, HALLIDAY AM (1980) Pattern evoked potentials in human albinism. J Neurol Sci 48: 265-287

CATON R (1875) The electric currents of the brain. Brit Med J 2: 278 (cited in Shagass C Evoked brain potentials in psychiatry, Plenum, New York, 1972)

CIGANEK L (1961) The EEG response (evoked potential) to light stimulus in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 13: 165-172

CIGANEK L (1969) Variability of the human visual evoked potential: normative data. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 27: 35-42

CLYNES M, KOHN M (1961) Portable 4-channel on-line digital average response computer, Cat II., Internat. Conf. Med. Electron. (Digest), 1961 (cited in Clynes M, Kohn M and Lifshitz K Dynamics and spatial behavior of light evoked potentials, their modification under hypnosis and on-line correlation in relation to rhythmic components. In: Whipple HE (ed) Annals of the New York Academy of Science, 1964, 112: 468- 509)

COBB WA, ETTLINGER G, MORTON HB (1967) Visual evoked potentials in binocular rivalry. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, Suppl 26: 100-107

COOK JH, ARDEN GB (1977) Unilateral retrobulbar neuritis: a comparation of evoked potentials and psychological measurements. In: Desmendt JE (ed) Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford pp 438-449

Communications Biophysics Group of the Research Laboratory of Electronics M.I.T. (1959) Processing neuroelectric data. Technical Report 351 M.I.T. RLE, JUly 7, Cambridge

CRUIKSHANK RM (1937) Human occipital brain potentials as affected by intensity - duration variables of visual stimulation. J Exp Psychol 21: 624-641

DAVIS PA (1939) Effect of acoustic stimuli on the waking brain. J Neurophysiol 2: 494-499

DAWSON GD (1951) A summation technique for detecting small signals in a larger irregular background. J Physiol 115: 2-3

DeVOE RG, RIPPS H, VAUGHAN HG (1968) Cortical responses to stimulation of the human fovea. Vision Res 8: 135-147

DIENER HC (1980) Methodik und klinische Anwendung visuell evozierter Potentiale in der Neurologie. Nervenarzt 51: 159-167

DIENER HC, DICHGANS J (1982a) VEP bei zentralen Sehstörungen. In: Stöhr M et al. (ed) Evozierte Potentiale. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 295-304

DIENER HC, DICHGANS J (1982b) Optikusatrophie. In: Stöhr M et al. (ed) Evozierte Potentiale. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 274-275

DIENER HC, DICHGANS J (1982c) VEP bei demyelinisierenden Erkrankungen des ZNS. In: Stöhr M et al. (ed) Evozierte Potentiale. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 276-295

DIENER HC, DICHGANS J (1982d) Einfluß der Reizmusterkonfiguration. In: Stöhr M et al. (ed) Evozierte Potentiale. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 254-257

DIENER HC, DICHGANS J (1982e) Visuell evozierte Potentiale in der Ophthalmologie. In: Stöhr M et al. (ed) Evozierte Potentiale. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 264-276

DONCHIN E, RITTER W, McCALLUM WC (1978) Cognitive psychophysiology, the endogenous components of the ERP. In: Callaway E, Tueting P, Koslow SH (eds) Event related brain potentials in man. New Yoerk, pp 349-441

DORFMAN LJ, NIKOSKELAINEN E, ROSENTHAL AR, SOGG RL (1977) Visual evoked potentials in Leber's hereditary optic neuropathy. Ann Neurol 1: 565-568

DuBOIS-REYMOND E (1848-1884) Untersuchungen über thierische Electricität. Reimer Berlin o.J.

FIORENTINI A, MAFFEI L (1973) Contrast in night vision. Vision Res 13: 73-79

FUJIMARA K, TSUCHIDA Y, MORITA Y, JACOBSON JH (1975) Application of visually evoked response near the threshold of vision of objective measurement of dark adaption. Am J Ophthalmol 79: 141-150

GLICKSTEIN M, MILLODOT M (1970) Retinoscopy and eye size. Science, NY 168: 605-606

GRONEBERG A (1979) Simultan registrierte retinale und kortikale elektrische Antworten auf Kontrastreize. Ber Dtsch Ophthalmol Ges 76: 453-458

HALLIDA AM, MICHAEL WF (1970) Changes in pattern-evoked responses in man associated with the vertical and horizontal meredians of the visual field. J Physiol 208: 499-513

HALLIDAY AM, McDONALD WI, MUSHIN J (1972) Delayed visual evoked response in optic neuritis. Lancet 1: 982-985

HALLIDAY AM, McDONALD WI, MUSHIN J (1973a) Visual evoked responses in diagnosis of multiple sclerosis. Br Med J IV: 661-664

HALLIDAY AM, McDONALD WI, MUSHIN J (1973b) Delayed pattern-evoked responses in optic neuritis in relation to visual acuity. Trans Ophthalmol Soc UK 93: 315-324

HALLIDAY AM, HALLIDAY E, KRISS A, McDONALD WI, MUSHIN J (1976) The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathways. Brain 99: 357-374

HALLIDAY AM, BARRETT G, HALLDAY E, MICHAEL WF (1977) The topography of the pattern-evoked potential. In: Visual evoked potentials in man: new developments (ed Desmedt JE), Clarendon Press, Oxford, pp 121-133

HARDING GFA, CREWS SJ, GOOD PA (1978) VEP in neuro-ophthalmic desease. In: Evoked potentials (ed Barber C), MTP Press Limited, Falcon House, Lancester, England, pp 76-84

HARMONY T, RICARDO J, OTERO G, FERNANDEZ G, LLORENTE S, VALDES P (1973) Symmetry of the visual evoked potential in normal subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 35: 237-240

HARTER MR, WHITE CT (1968) Effects of cotour sharpness and check-size on visual evoked cortical potentials. Vision Res 8: 701-711

HARTER MR, WHITE CT (1970) Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of visual acuity. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 28: 48-54

HARTER MR (1970) Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of checksize as a function of retinal eccentricity. Vision Res 10: 1365-1376

HOLDER GE (1977) The pattern VEP in chiasmal compression. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 43: 772

HUBER C, ADACHI-USAMI E, KELLERMANN FJ (1972) Bestimmung von Refraktionsfehlern mittels der visuell evozierten Antworten im EEG. Ber Dtsch Ophthalmol Ges 71:548-551

JEFFREYS D (1977) The physiological significance of pattern visual evoked potentials. In: Visual evoked potentials in man: new developments (ed Demedt JE) Clarendon Press, Oxford, pp 134-167

KJAER M (1980) Visual evoked potentials in normal subjects and patients with multiple sclerosis. Acta Scand 62: 1-13

KOOI KA, BAGHI BK (1964) Visual evoked responses in man: normative data. Ann NY Acad Sci 112: 254-280

KUBA M et al. (1983) Pattern-reversal visual evoked potentials in patients with chronical renal insufficiency. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 56: 438-442

KULIKOWSKI JJ, LEISMAN G (1973) The effect of nitrous oxide on the relation between the evoked potential and contrast threshold. Vision Res 13: 2079-2086

KULIKOWSKI J (1977) Separation of occipital potentials related to the detection of pattern and movement. In: Visual evoked potentials in man: new developments (ed Desmedt JE), Clarendon Press, Oxford, pp 184-196

LAWWILL T (1978) Electrophysiologic aspects of amblyopia. Ophthalmology 85: 451-464

LEHMANN D, SKANDIES W (1980) Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 48: 609-621

LITH GHM van, MARLE GW van, DOK-MAK GT van (1978) Variation in latency times of visually evoked cortical potentials. Br J Ophthalmol 62: 220-222

MATTEWS WB, SMALL DG, SMALL M, POUNTNEY E (1977) Pattern reversal evoked potential in the diagnosis of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 40: 1009-1014

McCORMACK G, MARG E (1973) Computer assisted eye examination II. Visual evoked response meridional refractometry. Am J Ophthom 50: 889-902

McDONALD WI, SEARS TA (1970) The effects in experimental demyelinisation on conduction in the central nervous system. Brain 93: 583-598

McDONALD WI (1974) Pathophysiology in multiple sclerosis. Brain 97: 179-196

McDONALD WI (1977) Pathophysiology of conduction in central nerve fibres. In: Desmedt JE (ed) Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford, pp 427-437

McKAY DM, JEFFREYS DA (1973) Visual evoked potentials and visual perception in man. In: Jung R (ed) Central processing of visual information. Handbook of sensory physiology, vol VII/3. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 647-678

MICHAEL WF, HALLIDAY AM (1971) Differences between the occipital distribution of upper and lower field pattern-evoked responses in man. Brain 32: 311-324

MILLODOT M (1977) The use of visual evoked potentials in optometry. In: Desmedt JE (ed) Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press, Oxford, pp 401-409

MONNIER M (1952) Retinal cortical and motor responses to photic stimulation in man. J Neurophysiol 15: 469-486

MOSKOWITZ A, SOKOL S (1983) Developmental changes in the human visual system as reflected by latency of the pattern reversal VEP. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 56: 1-15

PARKER DM, SALZEN EA (1977a) Latency changes in the human visual evoked response to sinusoidal gratings. Vision Res 17: 1201-1204

PARKER DM, SALZEN EA (1977b) The spatial selectivity of early and late waves within the human evoked response. Perception 6: 85-95

PLANT GT, ZIMMERN RL, DURDEN K (1983) Transient visually evoked potentials to the pattern reversal and onset of sinusoidal gratings. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 56: 147-158

RASMINSKY M, SAERS TA (1972) Internodal conduction in undissected demyelinated nerve fibres. J Physiol (Lond) 277: 323-350

RASMINSKY M (1973) The effects of temperature on conduction in demyelinated single nerve fibres. Arch Neurol 28: 287-297

RASMINSKY M (1978) Physiology of conduction in demyelinated axons. In: Waxman SG (ed) Physiology and pathobiology of axons. Raven New York, pp 361-376

REGAN D (1975) Recent advances in electrical recording from the human brain. Nature 253: 401-407

REGAN D (1977) Steady-state evoked potentials. J Opt Soc Am 67: 1475-1489

REMOND A (1968) The importance of topographic data in EEG phenomena and an electrical model to reproduce them. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1, Suppl.27,29

REMOND A, MORTON HB, COBB W (1969) Topographic observations on visual pattern-evoked potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 26: 536

SEARS TA (1979) Nerve conduction in demyelination, amyelination and early regeneration. In: Agayo AJ, Karpati G (eds) Current topics in nerve and muscle research: selected papers of the symposia held at the 4th Intern. Congress on Neuromuscular Diseases, Montreal, Canada, Sept. 17-21. 1978 Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, pp 181-188

SOKOL S (1976) Visually evoked potentials: Theory, techniques and clinical applications. Surv Ophthalmol 21: 18-44

SOKOL S (1977) Visual evoked potentials to checkerboard pattern stimuli in strabismic amblyopia. In: Desmedt JE (ed) Visual evoked potentials in man: new developments. Clarendon Press Oxford, pp 410-417

SPEKREIJSE H (1966) Analysis of EEG responses to diffuse and pattern light in the human. (thesis) Junk DW, The Hague

SPEKREIJSE H, TWELL LH van der, ZUIDEMA T (1973) Contrast evoked responses in man. Vision Res 13: 1577-1601

STÖHR M (1982) Physiologie und Pathophysiologie der Impulsleitung. In: Stöhr M et al. (ed) Evozierte Potentiale. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, pp 9-12

TASAKI I (1955) New measurement of the capacity and the resistance of the myelin sheath and nodal membrane of the isolated frog nerve fiber. Am J Physiol 181: 639-650

TEPAS DI, ARMINTON JC (1962) Properties of evoked visual potentials. Vision Res 2: 449-461

TYLER CW, APKARIAN P, LEWI DM, NAKAYAMA K (1979) Rapid assesment of visual function: an electronic sweep technique for the pattern visual evoked potential. Invest Ophthalmol Vis Sci 18: 703-713

VAUGHAN HC (1966) The perceptual and physiologic significance of visual evoked responses recorded from the scalp in man. Clin Electroret (Suppl. to Vision Res), pp 203-223

WICKER RC, LONG CJ (1978) The effects of orientation and angularity of pattern elements on visually evoked cortical potentials. Int J Neurosci 8: 129-134

WILSON WB (1978) Visual-evoked response differentiation of ischemic optic neuritis from the optic neuritis of multiple sclerosis. Am J Ophthalmol 86: 530-535

WRIGHT MJ, JOHNSTON A (1982) The effect of contrast and length of gratings on the visual evoked potential. Vision Res 22: 1389-1399

LEBENSLAUF

Am 17.Januar 1955 wurde ich als Sohn des Dr.jur.Joachim Weskott und seiner Ehefrau Elisabeth Weskott, geb.Stehl, in Kassel geboren. Von 1961 bis 1963 besuchte ich die Grundschule in Bonn-Bad Godesberg, 1964 in Hannover. Im selben Jahr setzte ich die Schulausbildung auf einem Neusprachlichen Gymnasium in Hannover fort und beendete sie 1973 in Bad Homburg mit dem Abitur.

Von 1973 bis 1975 war ich im Sanitätsdienst der Bundeswehr, aus der ich als Leutnant d.R. entlassen wurde.

Bis 1976 studierte ich zwei Semester Geologie an der Universität in Freiburg. Im November 1976 begann ich mein Medizinstudium in Padua (Italien). Nach drei Studienjahren immatrikulierte ich mich 1979 an der Freien Universität Berlin. Im Sommer 1980 bestand ich dort den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung, 1982 den zweiten Teil. Im Oktober 1983 schloß ich das Medizinstudium mit dem dritten Staatsexamen ab.

1981 erhielt ich von Frau Prof.Schmidt den Auftrag, an einem im Klinikum Steglitz neu errichteten VEP-Labor die ersten klinischen Messungen im Fachgebiet der Augenheilkunde durchzuführen. Im Rahmen dieser Arbeit entstand dann meine experimentelle Dissertation. Betreut wurden die Versuche von Dr.Thomas Blum von der Technischen Universität Berlin, der seit vielen Jahren auf diesem Gebiet experimentell arbeitet.

Am 1.März 1984 begann ich meine berufliche Tätigkeit in der Abteilung für Allgemeinchirurgie bei Prof.Dr.H.-G.Weber im Rudolf-Virchow-Krankenhaus.